

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION RELATING TO PRIORITY CLAIM

(PCT Rules 26bis.1 and 26bis.2 and
Administrative Instructions, Sections 402 and 409)

To:

PANTEN, Kirsten
Reichel und Reichel
Parkstrasse 13
D-60322 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)

16 December 1999 (16.12.99)

Applicant's or agent's file reference

15696 Pa/We

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP99/07055

International filing date (day/month/year)

22 September 1999 (22.09.99)

Applicant

JOMAA, Hassan

The applicant is hereby **notified** of the following in respect of the priority claim(s) made in the international application.

1. ☒ **Correction of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: 13 December 1999 (13.12.99), the following priority claim has been corrected to read as follows:

DE 21 May 1999 (21.05.99) 199 23 567.8

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

2. ☐ **Addition of priority claim.** In accordance with the applicant's notice received on: , the following priority claim has been added:

- ☐ even though the indication of the number of the earlier application is missing.
☐ even though the following indication in the priority claim is not the same as the corresponding indication appearing in the priority document:

3. ☐ As a result of the correction and/or addition of (a) priority claim(s) under items 1 and/or 2, the (earliest) priority date is:

4. ☐ **Priority claim considered not to have been made.**

- ☐ The applicant failed to respond to the Invitation under Rule 26bis.2(a) (Form PCT/IB/316) within the prescribed time limit.
☐ The applicant's notice was received after the expiration of the prescribed time limit under Rule 26bis.1(a).
☐ The applicant's notice failed to correct the priority claim so as to comply with the requirements of Rule 4.10.

The applicant may, before the technical preparations for international publication have been completed and subject to the payment of a fee, request the International Bureau to publish, together with the international application, information concerning the priority claim. See Rule 26bis.2(c) and the PCT Applicant's Guide, Volume I, Annex B2(IB).

5. ☐ In case where multiple priorities have been claimed, the above item(s) relate to the following priority claim(s):

6. A copy of this notification has been sent to the receiving Office and

- ☒ to the International Searching Authority (where the international search report has not yet been issued).
☒ the designated Offices (which have already been notified of the receipt of the record copy).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

G. Bähr

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PCT

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

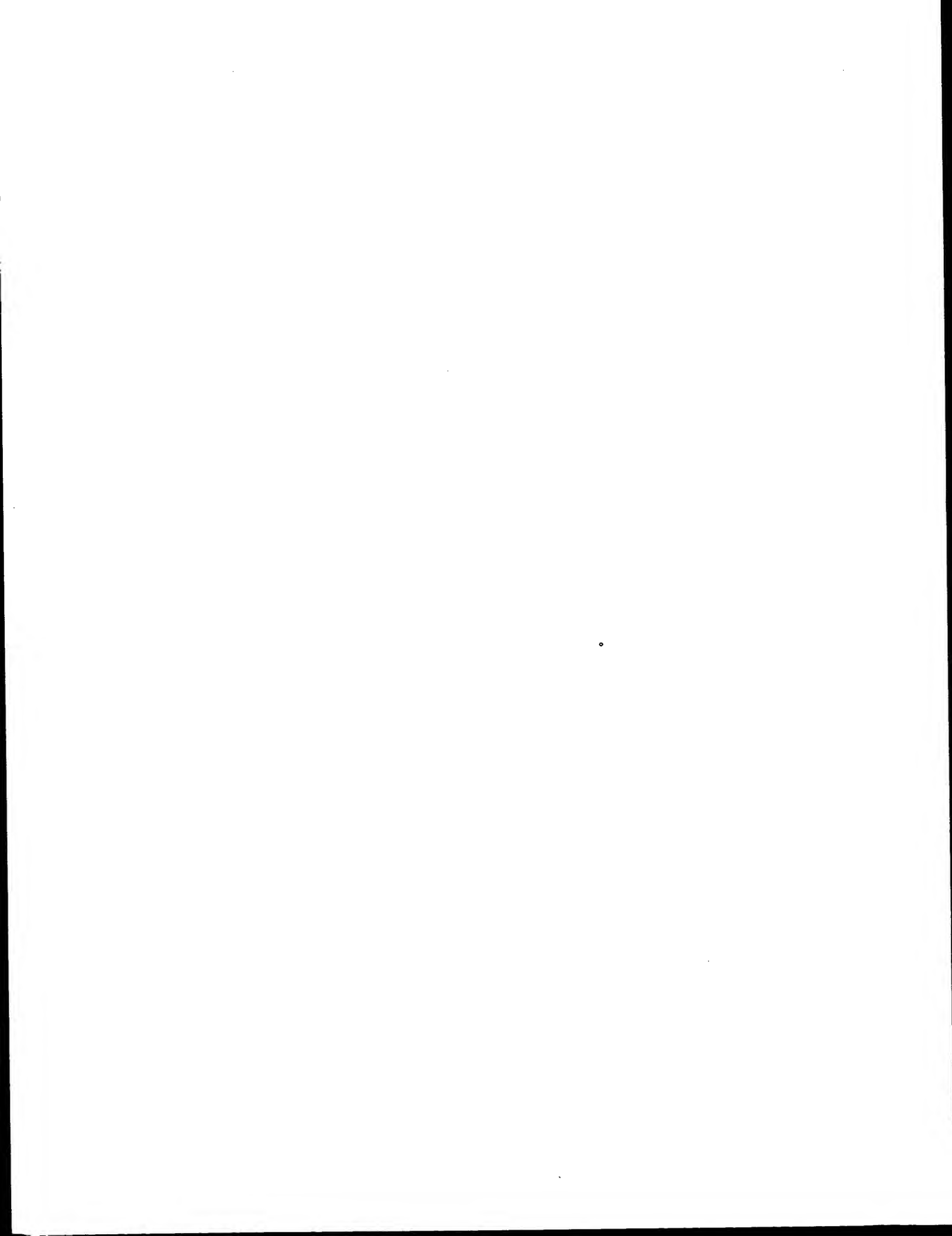
To:

PANTEN, Kirsten
Reichel und Reichel
Parkstrasse 13
D-60322 Frankfurt am Main
ALLEMAGNE

| | |
|--|--|
| Date of mailing (day/month/year) 19 April 2001 (19.04.01) | IMPORTANT NOTIFICATION |
| Applicant's or agent's file reference 15696 Pa/We | |
| International application No. PCT/EP99/07055 | International filing date (day/month/year) 22 September 1999 (22.09.99) |

| | | |
|---|---|---|
| 1. The following indications appeared on record concerning: | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> the applicant | <input checked="" type="checkbox"/> the inventor | <input type="checkbox"/> the agent <input type="checkbox"/> the common representative |
| Name and Address JOMAA, Hassan Breslauer Strasse 24 D-35398 Gießen Germany | State of Nationality DE | State of Residence DE |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |
| 2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: | | |
| <input type="checkbox"/> the person | <input type="checkbox"/> the name | <input checked="" type="checkbox"/> the address <input type="checkbox"/> the nationality <input type="checkbox"/> the residence |
| Name and Address JOMAA, Hassan Jomaa Pharmaka GmbH Frankfurter Strasse 50 35392 Giessen Germany | State of Nationality DE | State of Residence DE |
| | Telephone No. | |
| | Facsimile No. | |
| | Teleprinter No. | |
| 3. Further observations, if necessary: | | |
| 4. A copy of this notification has been sent to: | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office | <input type="checkbox"/> the designated Offices concerned | |
| <input type="checkbox"/> the International Searching Authority | <input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned | |
| <input type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority | <input type="checkbox"/> other: | |

| | |
|--|---|
| <p>The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland</p> <p>Facsimile No.: (41-22) 740.14.35</p> | <p>Authorized officer Ingrid Aulich</p> <p>Telephone No.: (41-22) 338.83.38</p> |
|--|---|



PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

| | |
|---|---|
| Date of mailing (day/month/year) 12 May 2000 (12.05.00) | |
| International application No. PCT/EP99/07055 | Applicant's or agent's file reference 15696 Pa/We |
| International filing date (day/month/year) 22 September 1999 (22.09.99) | Priority date (day/month/year) 22 September 1998 (22.09.98) |
| Applicant JOMAA, Hassan | |

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

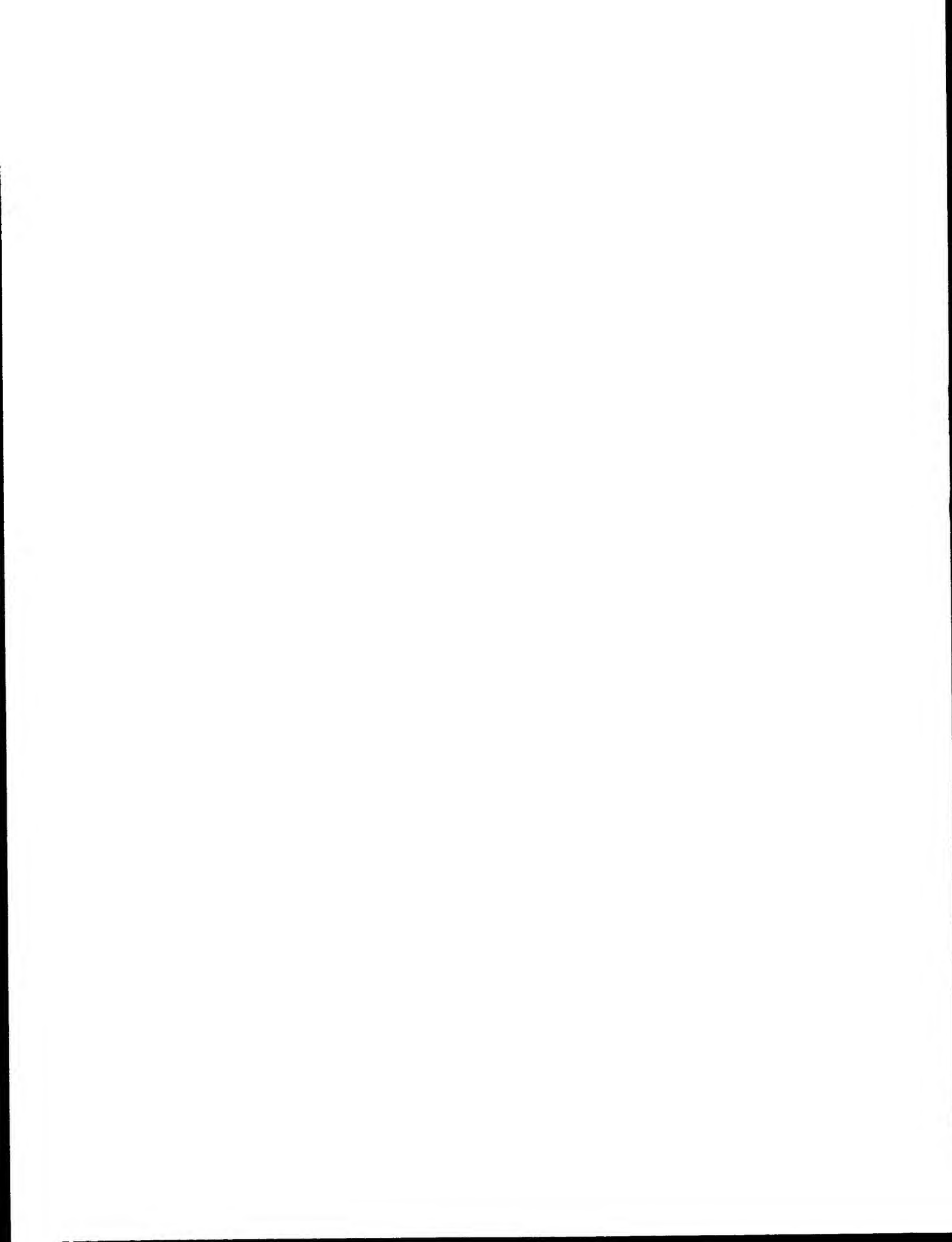
☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
15 April 2000 (15.04.00)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

| | |
|---|---|
| The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35 | Authorized officer Pascal Piriou Telephone No.: (41-22) 338.83.38 |
|---|---|



| | | | |
|---|--|---|--|
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C12N 9/90, 9/10, 9/12, C12Q 1/48 | | A3 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/17233 |
| | | | (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. März 2000 (30.03.00) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07055 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999 (22.09.99) (30) Prioritätsdaten: 198 43 279.8 22. September 1998 (22.09.98) DE 199 23 567.8 21. Mai 1999 (21.05.99) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE]; Breslauer Strasse 24, D-35398 Gießen (DE). (74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Park- strasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 25. Mai 2000 (25.05.00) | |
| (54) Title: GENES OF THE 1-DESOXY-D-XYLULOSE BIOSYNTHETIC PATHWAY | | | |
| (54) Bezeichnung: GENE DES 1-DESOXY-D-XYLULOSE-BIOSYNTHESEWEGS | | | |
| (57) Abstract | | | |
| <p>The invention relates to the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate reductoisomerase gene, the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate-synthase gene and the gcpE gene of the 1-desoxy- D-xylulose biosynthetic pathway and to their use for transforming vectors, host organisms and plants and for determining substances that inhibit this biosynthetic pathway.</p> | | | |
| (57) Zusammenfassung | | | |
| <p>Die vorliegende Erfindung betrifft das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphatreduktisomerase -Gen, das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphat- Synthase- Gen und das gcpE-Gen des 1-Desoxy- D-xylulose- Biosynthesewegs und ihre Verwendung zur Transformation von Vektoren, Wirtsorganismen und Pflanzen und zur Bestimmung von Stoffen, die diesen Biosyntheseweg inhibieren.</p> | | | |

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|--------------------------------------|----|--|----|-----------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbajdschan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauretanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/EP 99/07055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|----------------------------|
| E, L | WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21 October 1999 (1999-10-21) see SeqID's; Priority of inv. shared by W09952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE1 9831637.2, DE19831639.9 or DE19831638.0 may be invalid; A.4C(4) PC. — —/— | 1, 2, 4, 8-12, 16-18 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2000

Date of mailing of the international search report

23/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoekstra, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>PUTRA ET AL: "Incorporation of '2,3-'¹³C!- and '2,4-'¹³C!-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 39, 1998, pages 23-26-26, XP002116676 ISSN: 0040-4039 figure 1</p> | 15 |
| X | <p>KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of 2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 39, 1998, pages 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 figure 1</p> | 15 |
| P,X | <p>SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS, vol. 455, July 1999 (1999-07), pages 140-144, XP002132424 the whole document</p> | 1,9-12 |
| P,A | <p>DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2 June 1999 (1999-06-02) the whole document</p> | 1-12 |
| A | <p>LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, vol. 95, March 1998 (1998-03), pages 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 the whole document</p> | 1-18 |
| P,X | <p>EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11 January 1999 (1999-01-11), XP002132425 see : Scores</p> | 1,9-12 |
| | -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/07055

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1 May 1999 (1999-05-01), XP002132426 see : Scores | 1,9-12 |
| X | SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, vol. 94, November 1997 (1997-11), pages 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 figure 2 figure 1 | 2,9-12 |
| A | | 15 |
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: QZ8H0" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1 May 1999 (1999-05-01), XP002132427 see : scores | 3,9-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/07055

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9952938 A | 21-10-1999 | DE 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | DE 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | DE 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | AU 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | AU 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | WO 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | WO 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | WO 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | WO 0003699 A | 27-01-2000 |
| DE 19752700 A | 02-06-1999 | DE 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | JP 11169186 A | 29-06-1999 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------------|
| E, L | <p>WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21)</p> <p>Siehe SeqID's; Priority of inv. shared by WO9952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE19831637.2, DE19831639.9 or DE19831638.0 may be invalid; A.4C(4) PC.</p> <p style="text-align: center;">— —/—</p> | 1,2,4, 8-12, 16-18 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2000

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Hoekstra, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | <p>PUTRA ET AL: "Incorporation of ²,3-¹³C₂- and ²,4-¹³C₂-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 23-26-26, XP002116676 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1</p> | 15 |
| X | <p>KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of 2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1</p> | 15 |
| P,X | <p>SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS, Bd. 455, Juli 1999 (1999-07), Seiten 140-144, XP002132424 das ganze Dokument</p> | 1,9-12 |
| P,A | <p>DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2. Juni 1999 (1999-06-02) das ganze Dokument</p> | 1-12 |
| A | <p>LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 95, März 1998 (1998-03), Seiten 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 das ganze Dokument</p> | 1-18 |
| P,X | <p>EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11. Januar 1999 (1999-01-11), XP002132425 Siehe: Scores</p> | 1,9-12 |
| | -/- | |

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132426 Siehe: Scores | 1,9-12 |
| X | SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 94, November 1997 (1997-11), Seiten 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 Abbildung 2 Abbildung 1 | 2,9-12 |
| A | | 15 |
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: QZ8H0" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132427 Siehe: scores | 3,9-12 |

INTERNATIONALER RESEARCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07055

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9952938 A | 21-10-1999 | DE 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | DE 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | DE 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | AU 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | AU 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | WO 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | WO 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | WO 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | WO 0003699 A | 27-01-2000 |
| DE 19752700 A | 02-06-1999 | DE 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | JP 11169186 A | 29-06-1999 |

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

REC'D 22 DEC 2000

PCT

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15696 Pa/We | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/07055 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/09/1999 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 22/09/1998 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C12N9/90 | | |
| Anmelder JOMAA, Hassan | | |

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 - ☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☒ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 15/04/2000 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 19.12.2000 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Stolz, B Tel. Nr. +49 89 2399 8416  |

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1,3-9 ursprüngliche Fassung

2,2a eingegangen am 14/11/2000 mit Schreiben vom 13/11/2000

Patentansprüche, Nr.:

1-18 eingegangen am 14/11/2000 mit Schreiben vom 13/11/2000

Sequenzprotokoll in der Beschreibung, Seiten:

1-30, in der ursprünglich eingereichten Fassung.

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☒ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- ☐ die Ansprüche eingeschränkt.
 - ☐ zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - ☐ zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - ☐ weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. ☒ Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- ☐ erfüllt ist
 - ☒ aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- ☒ alle Teile.
 - ☐ die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der

gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|----------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-8, 10, 12-18 |
| | Nein: Ansprüche | 9, 11 |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | 1-8, 10, 12-18 |
| | Nein: Ansprüche | 9, 11 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-18 |
| | Nein: Ansprüche | |

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt



1. Mangelnde Einheitlichkeit

- 1.1. Die Anmeldung beschreibt am Isoprenoidbiosyntheseweg beteiligte Enzyme aus *P. falciparum*. Beim Enzym mit den Seq. ID Nummern 1 und 2 handelt es sich um eine DOXP-Reduktoisomerase, beim Enzym mit den Seq. ID Nummern 3 und 4 um eine DOXP-Synthase und beim Enzym mit den Seq. ID Nummern 5 und 6 um eine Kinase mit der Bezeichnung *gcpE*. DOXP-Synthase war bereits aus *E. coli* und aus Pfefferminze bekannt (Putra et al., Lange et al., Sprenger et al.). DOXP-Reduktoisomerase aus *E. coli* war ebenfalls bereits beschrieben (Kuzuyama et al.). Das der Anmeldung zugrunde liegende technische Problem bestand daher in der Bereitstellung weiterer Enzyme. Die vorliegende Anmeldung beschreibt die drei zitierten Enzyme aus *P. falciparum*, die strukturell keine gemeinsamen speziellen Eigenschaften im Sinne der Regel 13.2 PCT aufweisen. Die Anmeldung liefert ausser bereits bekannten funktionellen Eigenschaften auch keine weiteren speziellen funktionellen Merkmale. Es ist daher nicht ersichtlich worin ein die drei Enzyme verbindendes, erfinderisches Konzept im Sinne der Regel 13 PCT gesehen werden könnte.

Im Sinne von Regel 68.1 PCT bezieht sich dieser Bescheid aber auf alle drei Gruppen von Erfindungen.

2. Begründete Stellungnahme

2.1. Neuheit (Art. 33(2) PCT)

Die in den Ansprüchen 1 bis 3 durch die Seq. ID Nummern 1 bis 6 definierten Moleküle sind im Stand der Technik nicht beschrieben und daher neu. Daraus ergibt sich auch die Neuheit der nachfolgenden Ansprüche 4 bis 8 und 15 bis 18.

Anspruch 9 bezieht sich nicht nur auf die Proteine, die von DNS Sequenzen mit den Seq. ID Nr. 1, 3 oder 5 kodiert werden, sondern auch auf Proteine, die von mit diesen Sequenzen unter unspezifizierten Bedingungen hybridisierenden DNS Molekülen kodiert werden. Die IPEA ist der Auffassung, dass diese Definition auch die bereits aus Mikroorganismen und Pflanzen bekannten DOXP-Synthase und DOXP-Reduktoisomerase umfasst, weil Bedingungen gefunden werden



können, unter denen die bereits bekannten mit den neuen DNS Sequenzen hybridisieren können. Dadurch fehlt den Ansprüchen 9 und 11 die Neuheit.

Methoden zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des gcpE Proteins sind im zitierten Stand der Technik nicht beschrieben. Daher wird den Ansprüchen 13 und 14, obwohl sie nicht auf die Verwendung der erfindungsgemässen gcpE Proteine beschränkt sind, die Neuheit zuerkannt.

2.2. Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)

Die Anmeldung beschreibt Gene und Genprodukte des Isoprenoidsynthesewegs aus *P. falciparum*. Die vorliegende Anmeldung offenbart DOXP-Synthase (Seq. ID Nr. 3 und 4), DOXP--Reduktoisomerase (Seq. ID Nr. 1 und 2) und gcpE (Seq. ID Nr. 5 und 6). Der zitierte Stand der Technik (z.B. Lange et al., Kuzuyama et al., Putra et al.) beschreibt ebensolche Gene, die aus Pfefferminze und *E. coli* isoliert wurden. Der zitierte Stand der Technik geht aber davon aus, dass dieser Stoffwechselweg nur in Bakterien und Pflanzen vorkommt (beispielsweise Lange et al., 1998, letzter Absatz). Da das Vorhandensein dieses Stoffwechselwegs in Plasmodium unbekannt war, bot sich dieses auch nicht in naheliegender Weise als Quelle für weitere oder alternative, an diesem Stoffwechselweg beteiligte Enzyme an. Die durch die Seq. ID Nr. 1 bis 6 definierten Moleküle und ihre Verwendung werden daher als erfinderisch angesehen.

3. Bestimmte Bemerkungen

3.1. Die Ansprüche 1 und 2 beziehen sich auf strukturell letztlich undefinierte Moleküle, die ein Polypeptide darstellen oder für ein solches kodieren, das eine enzymatische Aktivität aufweist, und "die aus Parasiten stammen, wobei Sequenzvariationen, die im Rahmen der natürlichen Stammvariabilität auftreten, eingeschlossen sind".

Die Abstammung aus Parasiten stellt ein unklares Abgrenzungsmerkmal dar, weil man, um beurteilen zu können, ob ein Molekül unter den Anspruch fällt oder nicht, erst mal sämtliche Parasiten auf das Vorhandensein eines entsprechenden Gens überprüfen und anschliessend sequenzieren müsste. Zusätzlich müssten sämtliche natürlichen Stammvarianten getestet werden. Der dafür nötige Aufwand



geht weit über das zumutbare Mass hinaus.

- 3.2. Anspruch 3 umfasst auch strukturell undefinierte Mutanten, bei denen "die katalytische Funktion des Polypeptides erhalten bleibt". Wie der Beschreibung zu entnehmen ist, kann das gcpE genannte Enzym eine Vielzahl von Phosphorylierungsreaktionen ausführen, von denen einige beispielhaft aufgeführt sind. Angesichts der Vielzahl und nicht abgeschlossenen Aufzählung möglicher Aktivitäten, muss Anspruch 3 als unklar angesehen werden, weil es unmöglich ist, festzustellen, ob er sich auf Enzyme beziehen soll, die alle oder nur einige oder nur eine der möglichen Aktivitäten besitzen. Letztlich lässt sich der beanspruchte Schutzbereich nicht genau bestimmen.
- 3.3. Anspruch 9 bezieht sich auch auf hybridisierende Sequenzen. Da Informationen zu den Hybridisierungsbedingungen fehlen, lässt sich nicht genau bestimmen unter welchen Bedingungen eine Sequenz als hybridisierend gilt. Dadurch lässt sich der Schutzbereich des Anspruchs nicht genau definieren.
- 3.4. Die Beschreibung nimmt Bezug auf eine Figur 1, welche in den Anmeldeunterlagen nicht enthalten ist.

4. Bestimmte Dokumente

Das nachstehend genannte Dokument beschreibt die mit Seq. ID Nr. 1 bis 4 bezeichneten Moleküle. Dieses Dokument scheint sich auf dieselben Prioritätsunterlagen zu beziehen wie die vorliegende Anmeldung.

Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

| Anmelde Nr. Patent Nr. | Veröffentlichungsdatum (Tag/Monat/Jahr) | Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) | Prioritätsdatum (zu Recht beansprucht) (Tag/Monat/Jahr) |
|---------------------------|--|----------------------------------|---|
| WO99/52938 | 21.10.1999 | 12.04.1999 | 14.04.1998 bis 22.09.1998 |



phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat. In der Vorstufe der Isoprenoidsynthese katalysiert das gcpE-Protein insbesondere die Phosphorylierung der folgenden Substanzen:

$\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$,
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$,
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$,
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$
 $\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$,
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$
 $\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$,
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$,
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$.

Die DOXP-Synthase katalysiert die Kondensation von Pyruvat und Glyceraldehyd-3-phosphat zu 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat und die DOXP-Reduktoisomerase katalysiert die Umwandlung von 1-Deoxy-D-xylulose-5-phosphat zu 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat.

Die Erfindung betrifft die folgenden DNA-Sequenzen:

DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:2 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die enzymatische Wirkung des Polypeptids erhalten bleibt, und die aus Parasiten stammen, wobei Sequenzvariationen, die im Rahmen der natürlichen Stammvariabilität auftreten, eingeschlossen sind,

DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:4 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:4, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die enzymatische Wirkung des Polypeptids erhalten bleibt, und die aus Pa-



- 2a-

rasiten stammen, wobei Sequenzvariationen, die im Rahmen der natürlichen Stammvariabilität auftreten, eingeschlossen sind, sowie DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:6, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die katalytische Funktion des Polypeptids erhalten bleibt.



Patentansprüche

1. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 2 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 2, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die enzymatische Wirkung des Polypeptids erhalten bleibt, und die aus Parasiten stammen, wobei Sequenzvariationen, die im Rahmen der natürlichen Stammvariabilität auftreten, eingeschlossen sind.
2. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 4 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 4, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die enzymatische Wirkung des Polypeptids erhalten bleibt, und die aus Parasiten stammen, wobei Sequenzvariationen, die im Rahmen der natürlichen Stammvariabilität auftreten, eingeschlossen sind.
3. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 6, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind, wobei die katalytische Funktion des Polypeptids erhalten bleibt.
4. DNA-Sequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem funktionelle Regulations-signale, insbesondere Promotoren, Operatoren, Enhancer, ribosomale Bindungsstellen, aufweist.

5. DNA-Sequenz mit folgenden Teilsequenzen
 - i) Promotor, der in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten aktiv ist und die Bildung einer RNA im vorgesehenen Zielgewebe oder den Zielzellen sicherstellt,
 - ii) DNA-Sequenzen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
 - iii) 3'-nichttranslatierte Sequenz, die in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Addition von Poly-A Resten an das 3'-Ende der RNA führt.
6. Verfahren zur Herstellung von transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Veränderung des Isoprenoid-Gehaltes, dadurch gekennzeichnet, daß eine DNA-Sequenz gemäß Anspruch 4 oder 5 in das Genom von Viren, eukaryontischen und prokaryontischen Zellen mit oder ohne Verwendung eines Vektors transferiert und eingebaut wird.
7. Transgene Systeme, insbesondere Pflanzen und Pflanzenzellen, welche ein oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß der Ansprüche 1 bis 5 als „fremde“ oder „zusätzliche“ DNA enthalten, die exprimiert werden.
8. Expressionsvektor, enthaltend eine oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß Anspruch 1 bis 5.
9. Protein, welches am 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat-Stoffwechselweges beteiligt ist und a) codiert wird von den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1,3 oder 5 oder b) codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1,3,5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein codiert, hybridisieren.
10. Protein nach den Anspruch 9, erhältlich aus den Kulturüberständen von Parasiten oder aus den aufgeschlossenen Parasiten und Aufreinigung über chromatographische und elektrophoretische Techniken.

11. Protein nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß es a) das Produkt einer viralen, prokaryontischen oder eukaryontischen Expression einer exogenen DNA ist, b) codiert wird von den Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den in den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein kodiert, hybridisieren, oder c) codiert wird von DNA-Sequenzen, die ohne Degeneration des genetischen Codes mit den in b) definierten Sequenzen hybridisieren würden und für ein Polypeptid mit entsprechender Aminosäure-Sequenz kodieren.
12. Protein gemäß einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aminosäuresequenzen SEQ ID NO: 2, 4 oder 6 aufweist.
13. Verfahren zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des gcpE-Proteins, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrose-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, und der Phosphat- und Alkoholvorstufen, detektiert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphorylierung der folgenden Phosphate oder Alkohole detektiert wird:
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH},$
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}$
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH},$
 $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH},$

$\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}$
 $\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH},$
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$
 $\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH},$
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H},$
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2,$
 $(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}.$

15. Verfahren zur gekoppelten Bestimmung der enzymatischen Aktivität der DOXP-Synthase und der DOXP-Reduktoisomerase nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-C-Methylerythritol-4-phosphat detektiert wird.
16. Verfahren zum Screening einer Verbindung für die Therapie von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, wobei das Verfahren umfaßt:
- Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest eine Oligonukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12 aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimykotische, antibiotische, antiparasitäre oder antivirale Wirkung bei Mensch und Tier hat,
 - In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
 - Bestimmung der Beeinflussung der Aktivität der in den Ansprüchen 9 bis 12 beanspruchten Polypeptide.
17. Verfahren zum Screening nach Verbindungen zur Behandlung von Pflanzen, wobei das Verfahren umfaßt:
- Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest

eine Oligonukleotidsequenz gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12 aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimikrobielle, antivirale, antiparasitäre, bakterizide, fungizide oder herbizide Wirkung bei Pflanzen hat,

- b) In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
- c) Bestimmung der Beeinflussung der Aktivität der in den Ansprüchen 9 bis 12 beanspruchten Polypeptide.

18. Verwendung von DNA nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder von Proteinen nach einem der Ansprüche 9 bis 12 oder von transgenen Systemen nach Anspruch 7 zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen bei Mensch und Tier.

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ :

C12N 9/90, 9/10, 9/12, C12Q 1/48

A3

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/17233**(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

30. März 2000 (30.03.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07055

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. September 1999
(22.09.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 43 279.8 22. September 1998 (22.09.98) DE
199 23 567.8 21. Mai 1999 (21.05.99) DE(71)(72) Anmelder und Erfinder: JOMAA, Hassan [DE/DE];
Breslauer Strasse 24, D-35398 Gießen (DE).(74) Anwälte: PANTEN, Kirsten usw.; Reichel und Reichel, Park-
strasse 13, D-60322 Frankfurt am Main (DE).(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS,
MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenbe-
richts:

25. Mai 2000 (25.05.00)

(54) Titel: GENES OF THE 1-DESOXY-D-XYLULOSE BIOSYNTHETIC PATHWAY

(54) Bezeichnung: GENE DES 1-DESOXY-D-XYLULOSE-BIOSYNTHESEWEGS

(57) Abstract

The invention relates to the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate reductoisomerase gene, the 1-desoxy- D-xylulose- 5-phosphate-synthase gene and the gcpE gene of the 1-desoxy- D-xylulose biosynthetic pathway and to their use for transforming vectors, host organisms and plants and for determining substances that inhibit this biosynthetic pathway.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphatreduktisomerase -Gen, das 1-Desoxy- D-xylulose- 5-phosphat- Synthase- Gen und das gcpE-Gen des 1-Desoxy- D-xylulose- Biosynthesewegs und ihre Verwendung zur Transformation von Vektoren, Wirtsorganismen und Pflanzen und zur Bestimmung von Stoffen, die diesen Biosyntheseweg inhibieren.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | | | |
|----|------------------------------|----|-----------------------------------|----|---|----|--------------------------------|
| AL | Albanien | ES | Spanien | LS | Lesotho | SI | Slowenien |
| AM | Armenien | FI | Finnland | LT | Litauen | SK | Slowakei |
| AT | Österreich | FR | Frankreich | LU | Luxemburg | SN | Senegal |
| AU | Australien | GA | Gabun | LV | Lettland | SZ | Swasiland |
| AZ | Aserbaidshan | GB | Vereinigtes Königreich | MC | Monaco | TD | Tschad |
| BA | Bosnien-Herzegowina | GE | Georgien | MD | Republik Moldau | TG | Togo |
| BB | Barbados | GH | Ghana | MG | Madagaskar | TJ | Tadschikistan |
| BE | Belgien | GN | Guinea | MK | Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | TM | Turkmenistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Griechenland | ML | Mali | TR | Türkei |
| BG | Bulgarien | HU | Ungarn | MN | Mongolei | TT | Trinidad und Tobago |
| BJ | Benin | IE | Irland | MR | Mauritanien | UA | Ukraine |
| BR | Brasilien | IL | Israel | MW | Malawi | UG | Uganda |
| BY | Belarus | IS | Island | MX | Mexiko | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| CA | Kanada | IT | Italien | NE | Niger | UZ | Usbekistan |
| CF | Zentralafrikanische Republik | JP | Japan | NL | Niederlande | VN | Vietnam |
| CG | Kongo | KE | Kenia | NO | Norwegen | YU | Jugoslawien |
| CH | Schweiz | KG | Kirgisistan | NZ | Neuseeland | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | PL | Polen | | |
| CM | Kamerun | KR | Republik Korea | PT | Portugal | | |
| CN | China | KZ | Kasachstan | RO | Rumänien | | |
| CU | Kuba | LC | St. Lucia | RU | Russische Föderation | | |
| CZ | Tschechische Republik | LI | Liechtenstein | SD | Sudan | | |
| DE | Deutschland | LK | Sri Lanka | SE | Schweden | | |
| DK | Dänemark | LR | Liberia | SG | Singapur | | |
| EE | Estland | | | | | | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-------------------------------------|
| E, L | <p>WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21 October 1999 (1999-10-21)</p> <p>see SeqID's; Priority of inv. shared by WO9952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE1 9831637.2, DE19831639.9 or DE19831638.0 may be invalid; A.4C(4) PC.</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | <p>1, 2, 4, 8-12, 16-18</p> |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2000

Date of mailing of the international search report

23/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoekstra, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | <p>PUTRA ET AL: "Incorporation of '2,3-'13!C2!- and '2,4-'13!C2!-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 39, 1998, pages 23-26-26, XP002116676 ISSN: 0040-4039 figure 1</p> | 15 |
| X | <p>KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of 2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 39, no. 39, 1998, pages 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 figure 1</p> | 15 |
| P,X | <p>SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS, vol. 455, July 1999 (1999-07), pages 140-144, XP002132424 the whole document</p> | 1,9-12 |
| P,A | <p>DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2 June 1999 (1999-06-02) the whole document</p> | 1-12 |
| A | <p>LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, vol. 95, March 1998 (1998-03), pages 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 the whole document</p> | 1-18 |
| P,X | <p>EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11 January 1999 (1999-01-11), XP002132425 see : Scores</p> | 1,9-12 |
| | -/- | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/07055

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| P, X | <p>TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1 May 1999 (1999-05-01), XP002132426 see : Scores</p> | 1,9-12 |
| X | <p>SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, vol. 94, November 1997 (1997-11), pages 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 figure 2 figure 1</p> | 2,9-12 |
| A | | 15 |
| P, X | <p>TREMBL DATABASE: "AC: QZ8H0" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1 May 1999 (1999-05-01), XP002132427 see : scores</p> | 3,9-12 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Patent Application No

PCT/EP 99/07055

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9952938 A | 21-10-1999 | DE 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | DE 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | DE 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | AU 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | AU 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | WO 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | WO 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | WO 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | WO 0003699 A | 27-01-2000 |
| DE 19752700 A | 02-06-1999 | DE 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | JP 11169186 A | 29-06-1999 |

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C12Q

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------------|
| E, L | <p>WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21)</p> <p>Siehe SeqID's; Priority of inv. shared by W09952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE1 9831637.2, DE19831639.9 or DE19831638.0 may be invalid; A.4C(4) PC.</p> <p style="text-align: center;">— -/-</p> | 1,2,4, 8-12, 16-18 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2000

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoekstra, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X | PUTRA ET AL: "Incorporation of '2,3-' ¹³ C!- and '2,4-' ¹³ C!-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 23-26-26, XP002116676 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1 | 15 |
| X | KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of 2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1 | 15 |
| P,X | SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS, Bd. 455, Juli 1999 (1999-07), Seiten 140-144, XP002132424 das ganze Dokument | 1,9-12 |
| P,A | DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2. Juni 1999 (1999-06-02) das ganze Dokument | 1-12 |
| A | LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 95, März 1998 (1998-03), Seiten 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 das ganze Dokument | 1-18 |
| P,X | EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11. Januar 1999 (1999-01-11), XP002132425 Siehe: Scores | 1,9-12 |

-/-

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| P, X | TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132426 Siehe: Scores | 1,9-12 |
| X | SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL, US, FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 94, November 1997 (1997-11), Seiten 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 Abbildung 2 Abbildung 1 | 2,9-12 |
| A | | 15 |
| P, X | TREMBL DATABASE: "AC: QZ8H0" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132427 Siehe: scores | 3,9-12 |

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07055

| Im Recherchenbericht geführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9952938 A | 21-10-1999 | DE 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | DE 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | DE 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | AU 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | AU 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | WO 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | WO 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | WO 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | WO 0003699 A | 27-01-2000 |
| E 19752700 A | 02-06-1999 | DE 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | JP 11169186 A | 29-06-1999 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

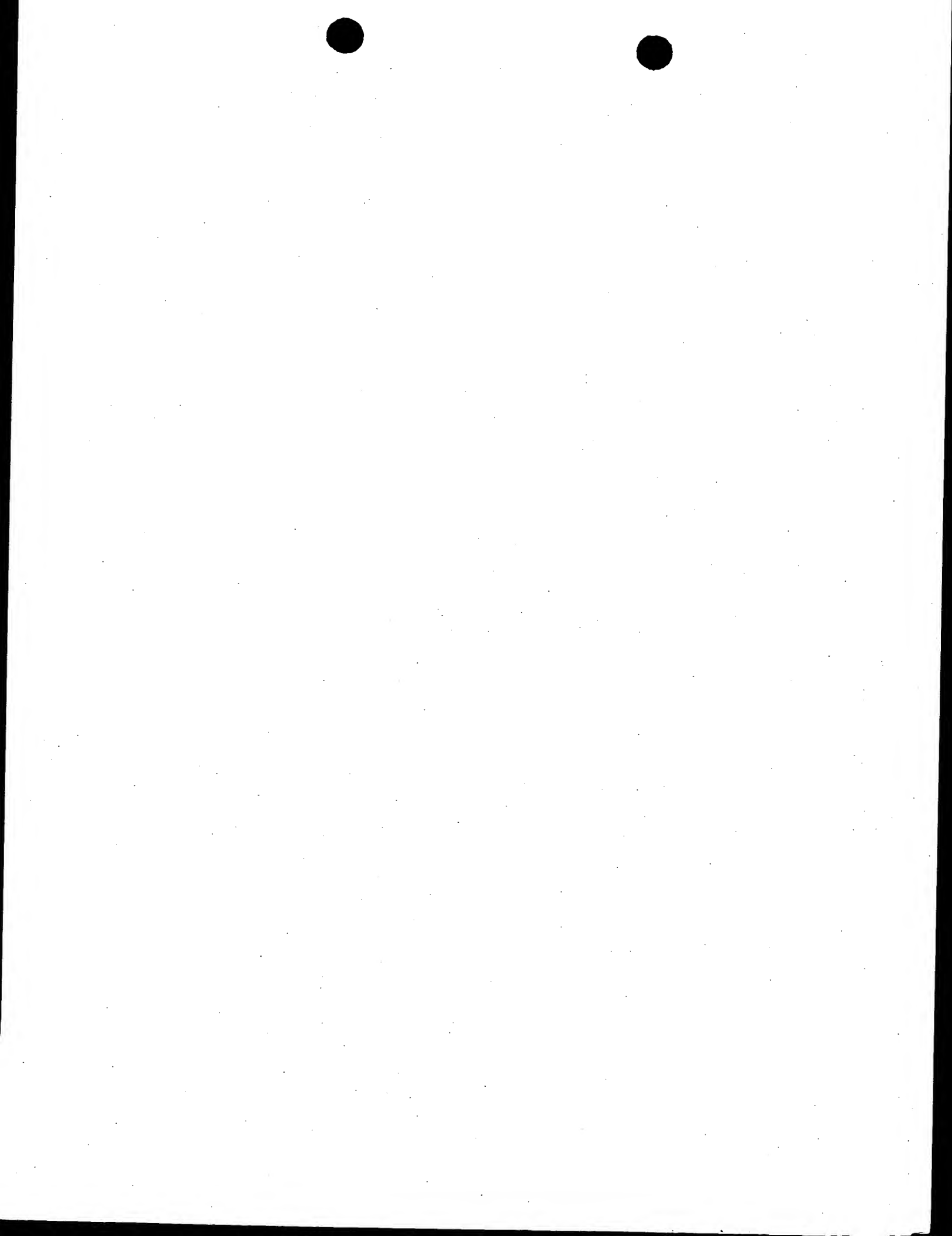
Angaben zu Veröffentlichung und zu anderen Patentfamilien gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/07055

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|--|---|-------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------------------------|
| WO 9952938 | A | 21-10-1999 | DE | 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | | DE | 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | | DE | 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | | AU | 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | | AU | 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | | WO | 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | | WO | 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | | WO | 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | | WO | 0003699 A | 27-01-2000 |
| DE 19752700 | A | 02-06-1999 | DE | 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | | JP | 11169186 A | 29-06-1999 |

| C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN | | |
|--|---|--------------------|
| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
| X | <p>PUTRA ET AL: "Incorporation of '2,3-'13!C2!- and '2,4-'13!C2!-D-1-Deoxyxylulose into ubiquinone of Escherichia coli via the Mevalonate-Independent pathway for Isoprenoid Biosynthesis" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 23-26-26, XP002116676 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1</p> | 15 |
| X | <p>KUZUYAMA ET AL: "Direct formation of 2-C-Methyl-D-Erythritol 4-phosphate from 1-Deoxy-D-Xylulose 5-phosphate Reductoisomerase, a new enzyme in the non-mevalonate pathway to isopentenyl diphosphate" TETRAHEDRON LETTERS,NL,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, Bd. 39, Nr. 39, 1998, Seiten 4509-4512-44512, XP002116675 ISSN: 0040-4039 Abbildung 1</p> | 15 |
| P,X | <p>SCHWENDER, J. ET AL.: "Cloning and heterologous expression of a cDNA encoding 1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate reductoisomerase of Arabidopsis thaliana" FEBS LETTERS, Bd. 455, Juli 1999 (1999-07), Seiten 140-144, XP002132424 das ganze Dokument</p> | 1,9-12 |
| P,A | <p>DE 197 52 700 A (HOECHST SCHERING AGREVO GMBH) 2. Juni 1999 (1999-06-02) das ganze Dokument</p> | 1-12 |
| A | <p>LANGE ET AL: "A family of transketolases that directs isoprenoid biosynthesis via a mevalonate-independent pathway" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 95, März 1998 (1998-03), Seiten 2100-2104, XP002116672 ISSN: 0892-6638 das ganze Dokument</p> | 1-18 |
| P,X | <p>EMINV DATABASE: "AC: EF111813" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 11. Januar 1999 (1999-01-11), XP002132425 Siehe: Scores</p> | 1,9-12 |
| | -/- | |



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: 096693" PLASMODIUM FALCIPARUM 1-DEOXY-D-XYLULOSE 5-PHOSPHATE REDUCTOISOMERASE, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132426 Siehe: Scores --- | 1,9-12 |
| X | SPRENGER ET AL: "Identification of a thiamin-dependent synthase in Escherichia coli required for the formation of the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate precursor to isoprenoids, thiamin, and pyridoxol" FASEB JOURNAL,US,FED. OF AMERICAN SOC. FOR EXPERIMENTAL BIOLOGY, BETHESDA, MD, Bd. 94, November 1997 (1997-11), Seiten 12857-12862, XP002116674 ISSN: 0892-6638 Abbildung 2 Abbildung 1 --- | 2,9-12 |
| A | | 15 |
| P,X | TREMBL DATABASE: "AC: QZ8H0" CHLAMYDIA PNEUMONIAE GCPE PROTEIN, 1. Mai 1999 (1999-05-01), XP002132427 Siehe: scores ----- | 3,9-12 |

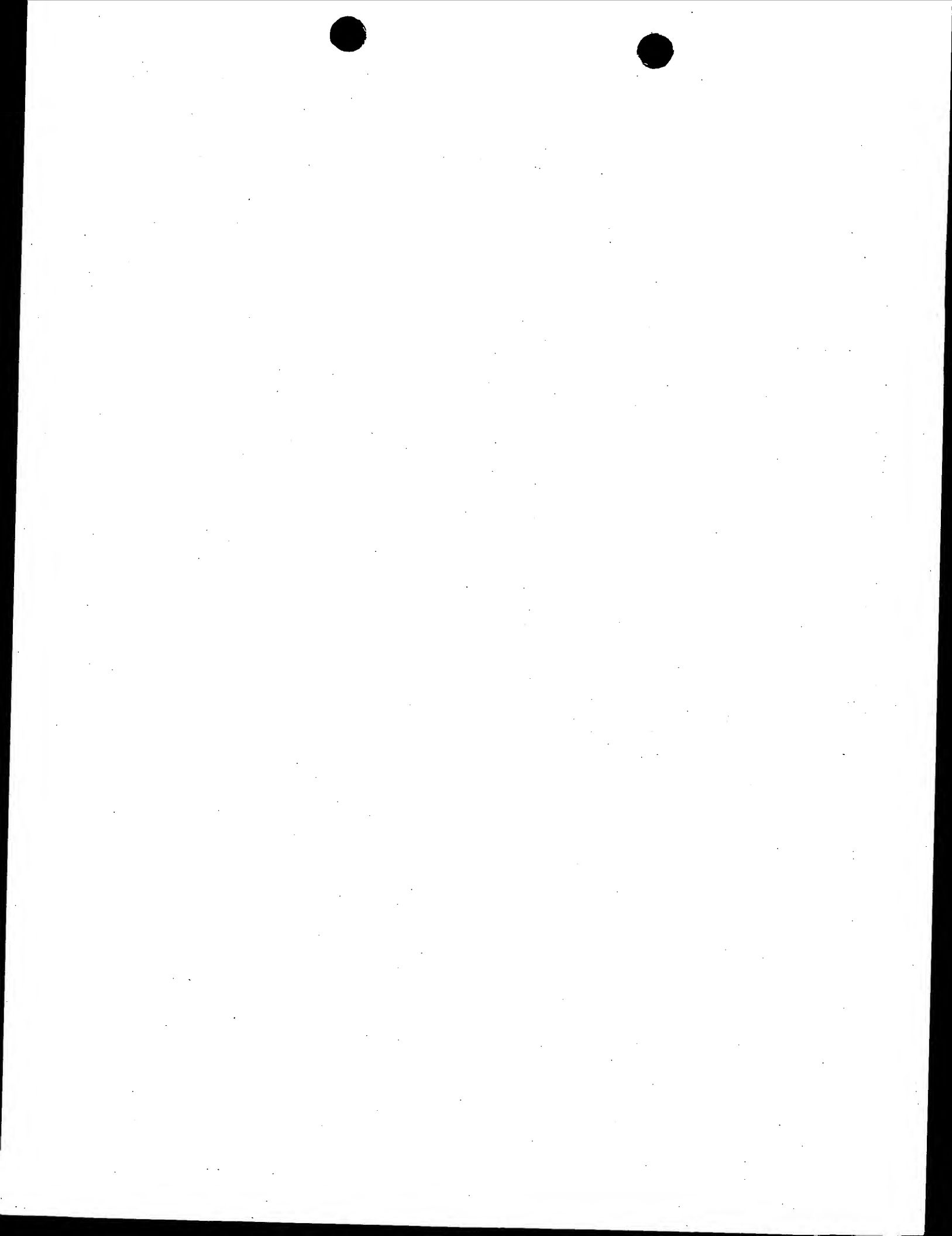
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

Information on patent family members

PCT/EP 99/07055

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9952938 | A | 21-10-1999 | DE 19825585 A | 21-10-1999 |
| | | | DE 19828097 A | 30-12-1999 |
| | | | DE 19831637 A | 27-01-2000 |
| | | | AU 4120899 A | 01-11-1999 |
| | | | AU 4481699 A | 01-11-1999 |
| | | | WO 9952515 A | 21-10-1999 |
| | | | WO 9966875 A | 29-12-1999 |
| | | | WO 0004031 A | 27-01-2000 |
| | | | WO 0003699 A | 27-01-2000 |
| DE 19752700 | A | 02-06-1999 | DE 29800547 U | 08-04-1999 |
| | | | JP 11169186 A | 29-06-1999 |



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C12N9/90 C12N9/10 C12N9/12 C12Q1/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N C12Q

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|-------------------------------------|
| E, L | <p>WO 99 52938 A (HASSAN JOMAA) 21. Oktober 1999 (1999-10-21)</p> <p>Siehe SeqID's; Priority of inv. shared by WO9952938 and PCTEP99/07055 and present in DE19816196.4, DE19825585.3, DE19828097.1, DE19831637.2, DE19831639.9 or DE19831638.0 may be invalid; A.4C(4) PC.</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p> | <p>1, 2, 4, 8-12, 16-18</p> |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

7. März 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hoekstra, S



PCT

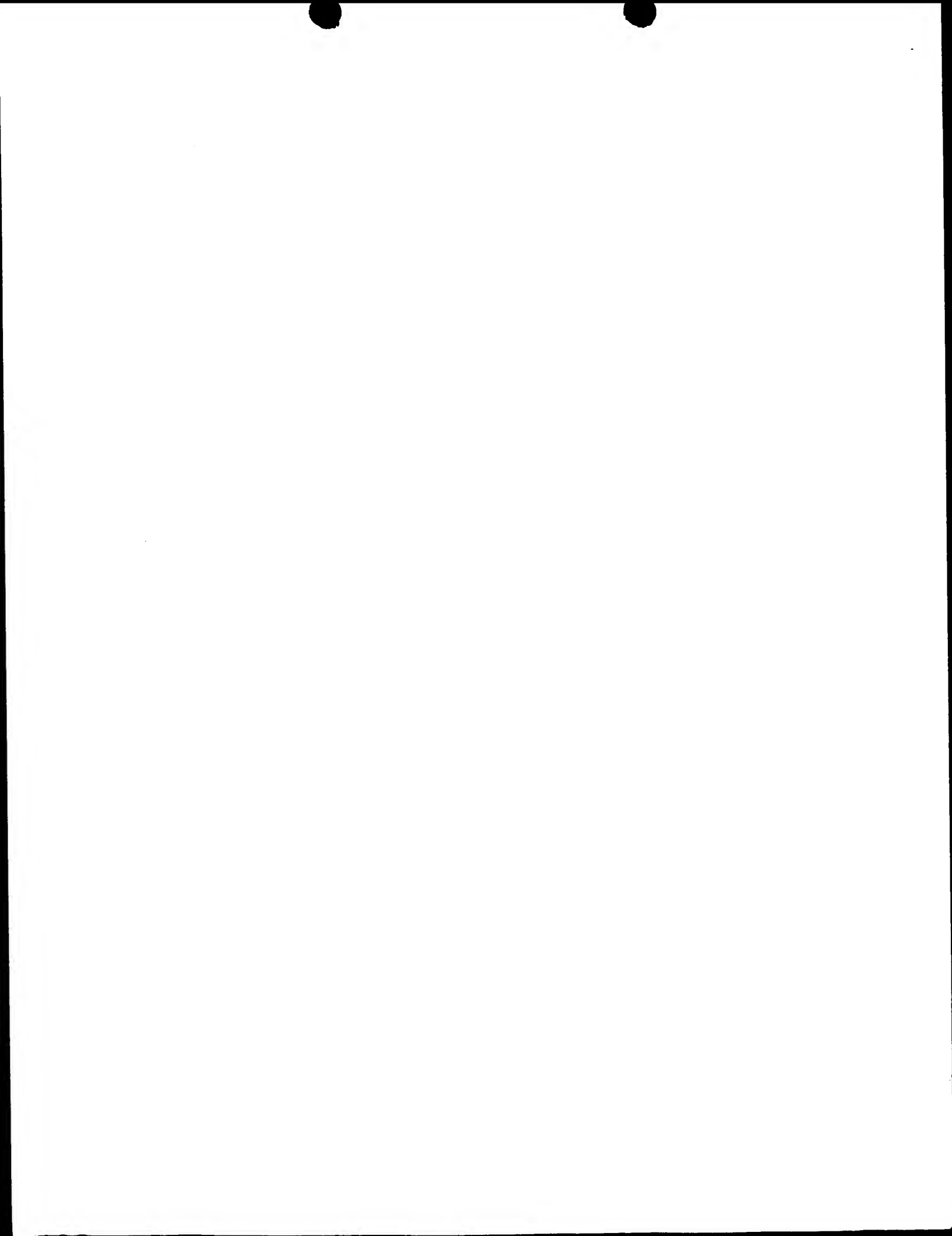
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

| | | |
|--|---|--|
| Applicant's or agent's file reference 15696 Pa/We | FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) | |
| International application No. PCT/EP99/07055 | International filing date (day/month/year) 22 September 1999 (22.09.99) | Priority date (day/month/year) 22 September 1998 (22.09.98) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C12N 9/90, 9/10, 9/12, C12Q 1/48 | | |
| Applicant JOMAA, Hassan | | |

| | |
|--|--|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>7</u> sheets.</p> | |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> | |

| | |
|--|--|
| Date of submission of the demand 15 April 2000 (15.04.00) | Date of completion of this report 19 December 2000 (19.12.2000) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP | Authorized officer |
| Facsimile No. | Telephone No. |



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07055

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

☐ the international application as originally filed☒ the description:pages 1,3-9, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages 2,2a, filed with the letter of 13 November 2000 (13.11.2000)☒ the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19

pages _____, filed with the demand

pages 1-18, filed with the letter of 13 November 2000 (13.11.2000)☐ the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

☒ the sequence listing part of the description:pages 1-30, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

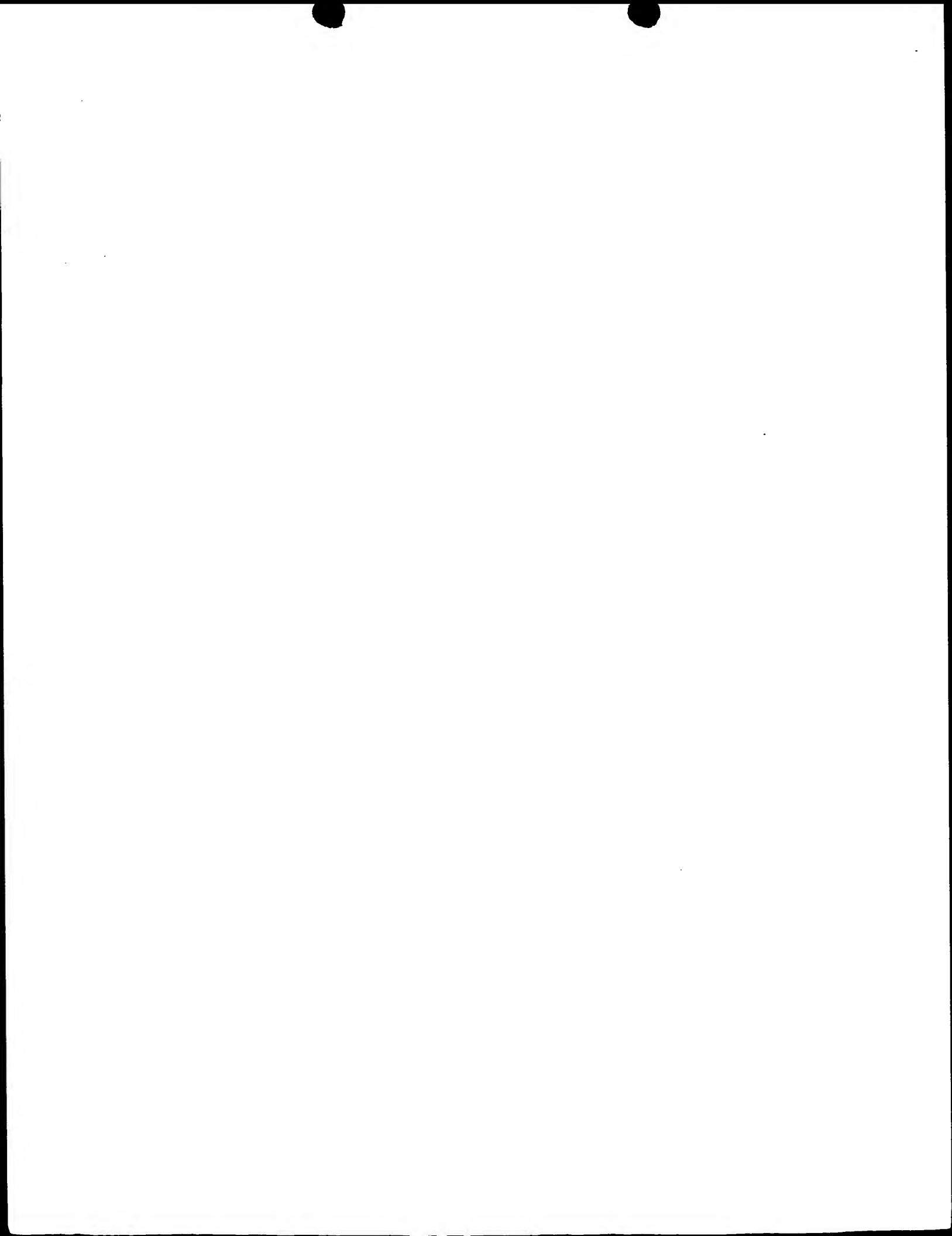
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

☒ contained in the international application in written form.☐ filed together with the international application in computer readable form.☐ furnished subsequently to this Authority in written form.☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.☒ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:☐ the description, pages _____☐ the claims, Nos. _____☐ the drawings, sheets/fig _____5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07055

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

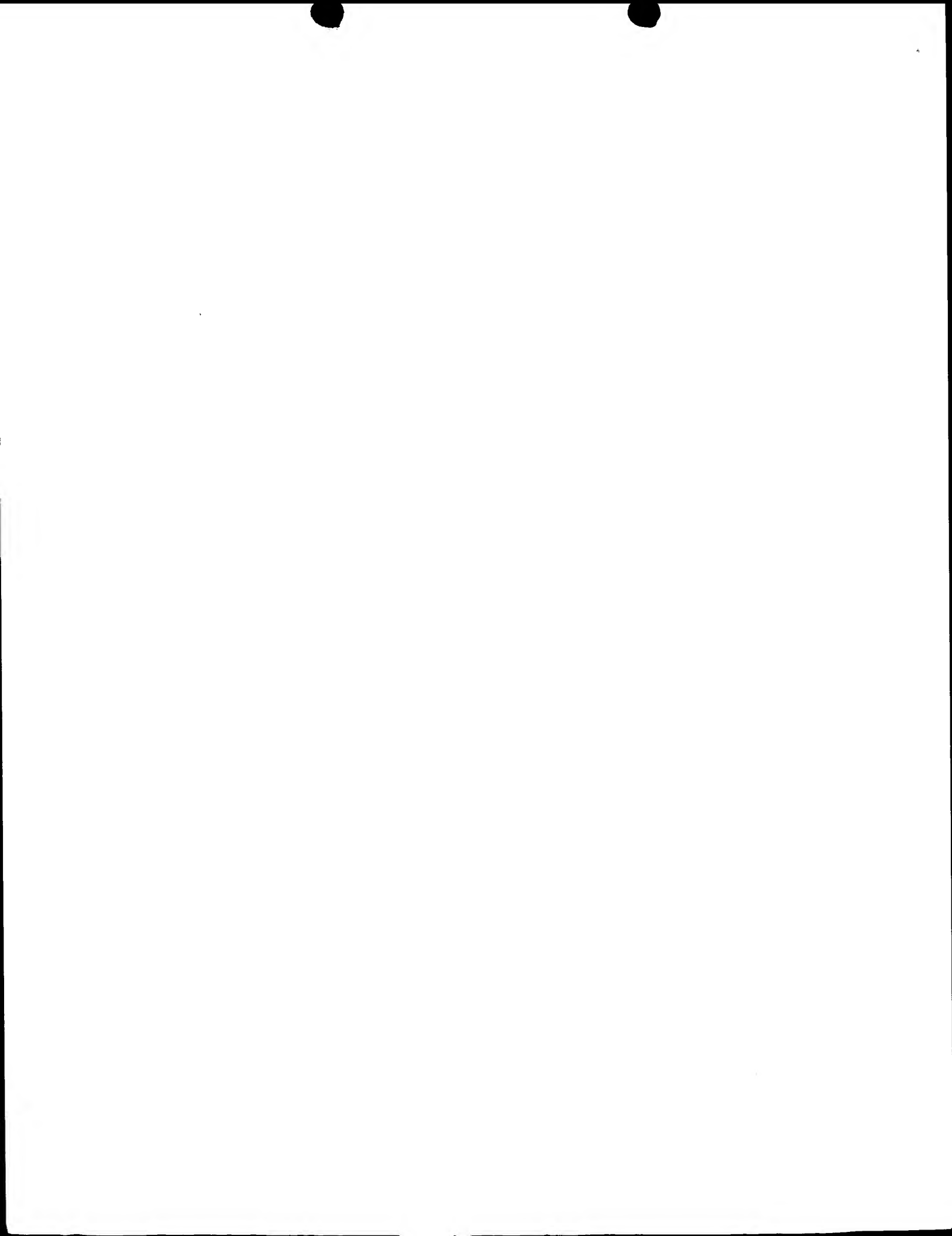
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See separate sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____



Supplemental Box

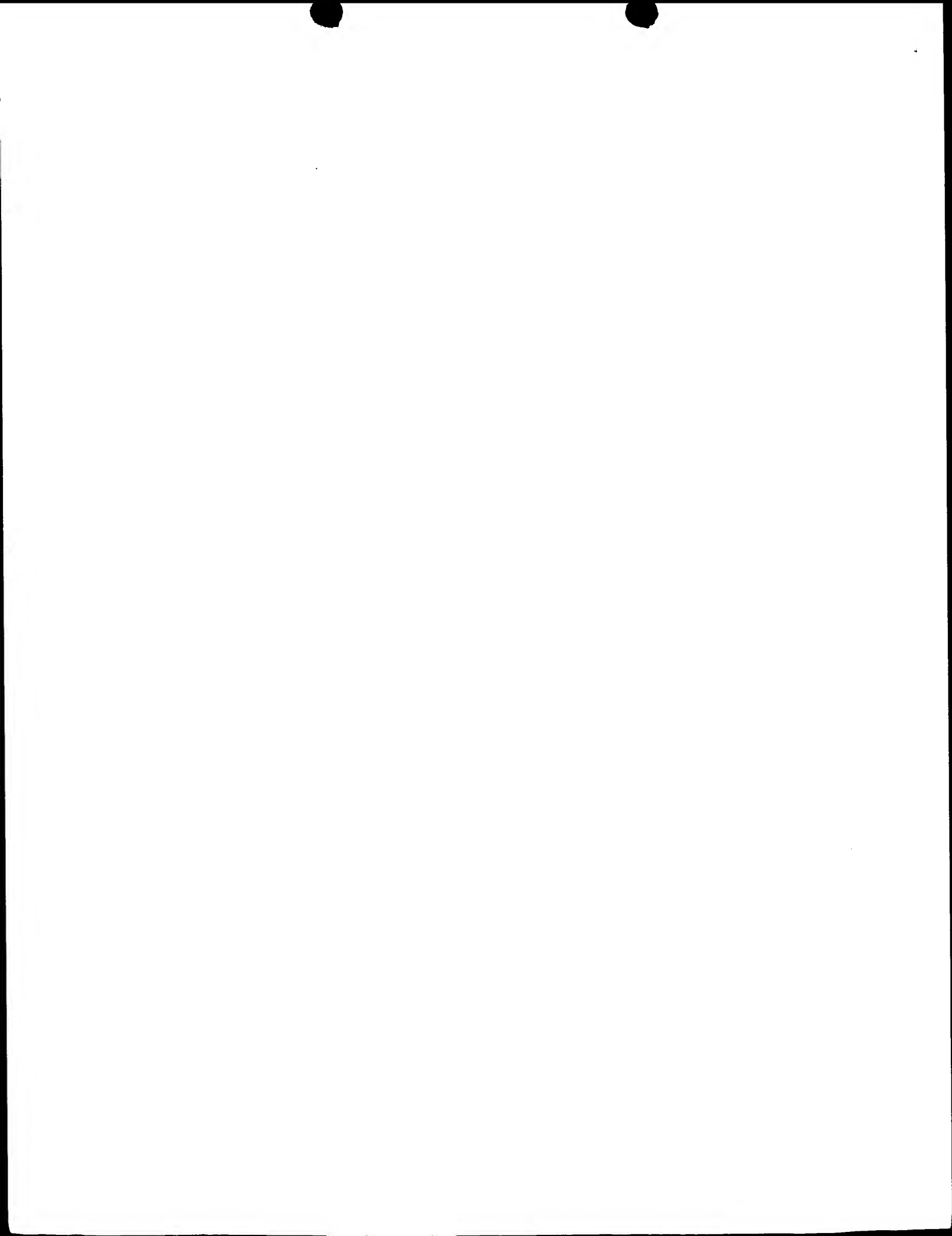
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV. 3 and 4

Lack of unity of invention

The application describes enzymes of *P. falciparum* that are involved in the isoprenoid biosynthesis pathway. The enzyme with sequence ID numbers 1 and 2 is a DOXP reductoisomerase, the enzyme with sequence ID numbers 3 and 4 is a DOXP synthase and the enzyme with sequence ID numbers 5 and 6 is a kinase with the designation gcpE. DOXP synthase was already known from *E. coli* and peppermint (Putra et al., Lange et al., Sprenger et al.). DOXP reductoisomerase from *E. coli* has likewise already been described (Kuzuyama et al.). The technical problem addressed by the application was therefore the preparation of further enzymes. The present application describes the three cited enzymes from *P. falciparum* which structurally have no common special properties within the meaning of PCT Rule 13.2. Apart from already known functional properties, the application also fails to provide any further special functional features. It is therefore not clear wherein an inventive concept linking the three enzymes within the meaning of PCT Rule 13 could be seen.

However, pursuant to PCT Rule 68.1, this report refers to all three groups of inventions.



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

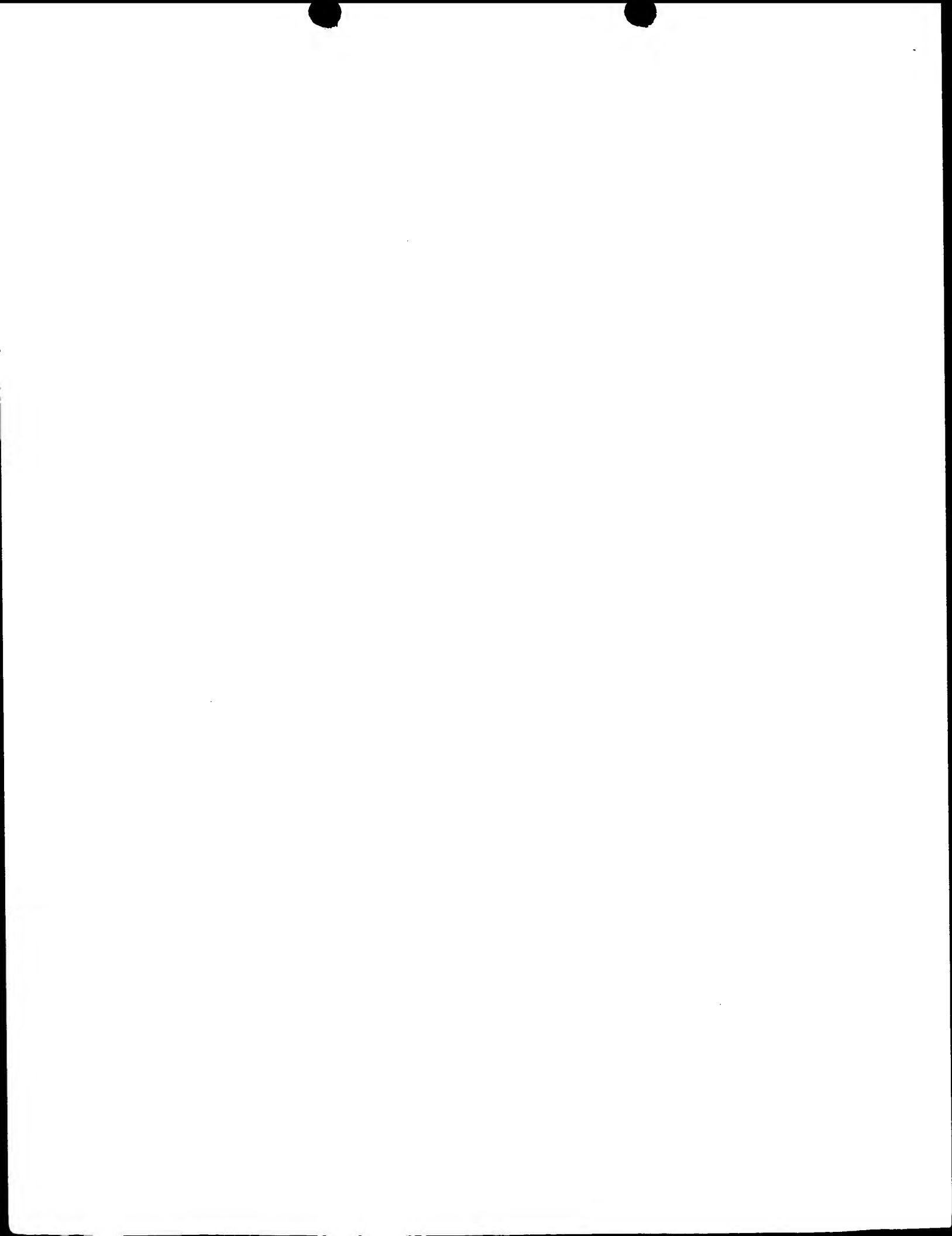
| | | | |
|-------------------------------|--------|--------------------|-----|
| Novelty (N) | Claims | 1 - 8, 10, 12 - 18 | YES |
| | Claims | 9, 11 | NO |
| Inventive step (IS) | Claims | 1 - 8, 10, 12 - 18 | YES |
| | Claims | 9 - 11 | NO |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1 - 18 | YES |
| | Claims | | NO |

2. Citations and explanations**1. Novelty (PCT Article 33(2))**

The molecules defined in Claims 1 to 3 by sequence ID numbers 1 to 6 are not described in the prior art and are therefore novel. The novelty of the following Claims 4 to 8 and 15 to 18 is likewise established thereby.

Claim 9 concerns not only the proteins which are coded by DNA sequences with sequence ID number 1, 3 or 5, but also proteins which are coded by DNA molecules hybridizing with these sequences in unspecified conditions. The IPEA is of the opinion that this definition also covers the DOXP synthase and DOXP reductoisomerase already known from micro-organisms and plants since conditions in which the already known sequences can hybridize with the novel DNA sequences could be established. Thus Claims 9 and 11 lack novelty.

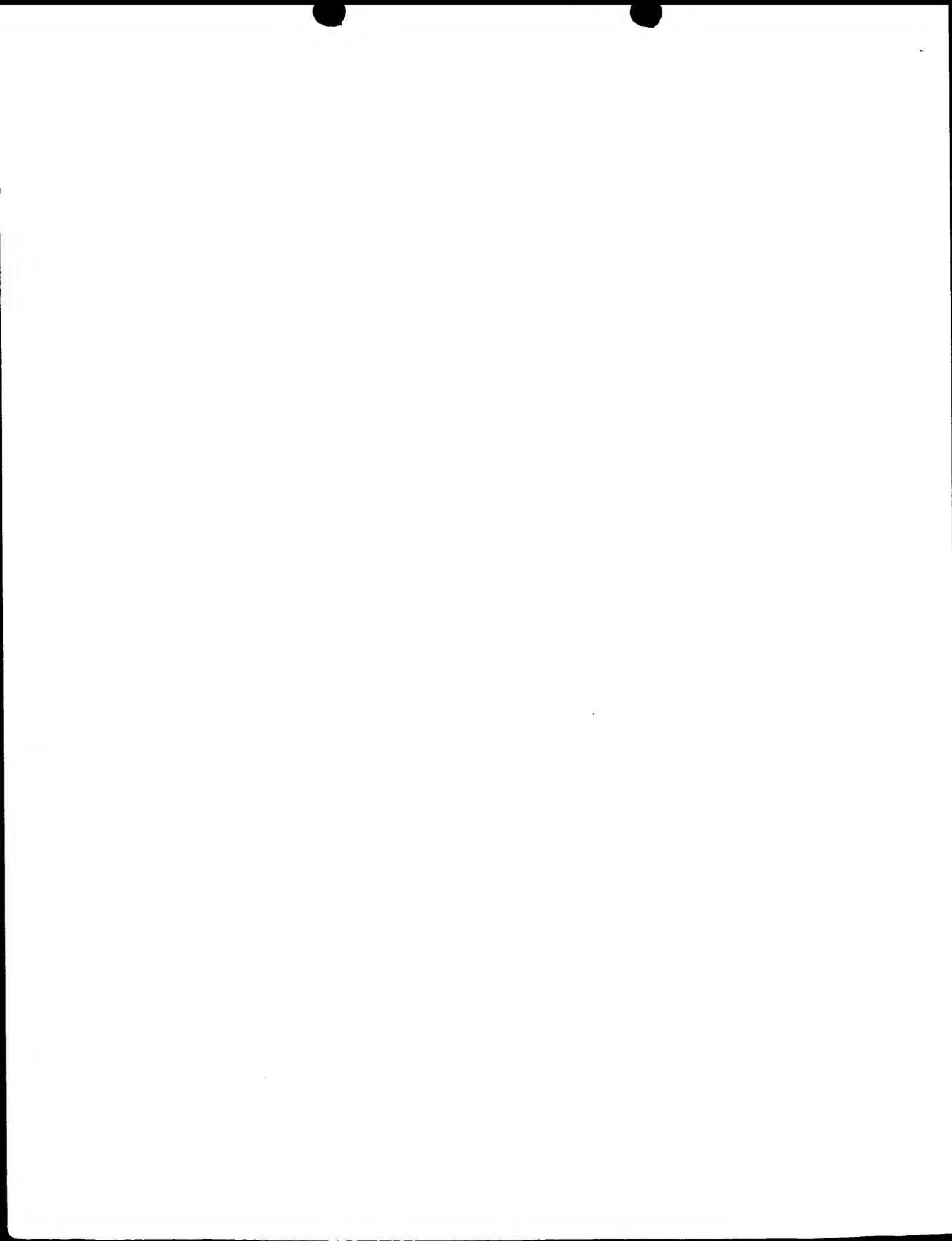
The cited prior art does not describe methods of determining the enzymatic activity of the gcpE protein. Therefore, although they are not restricted to the use of the gcpE proteins according to the



invention, novelty is recognized for Claims 13 and 14.

2. Inventive step (PCT Article 33(3)).

The application describes genes and gene products of the isoprenoid synthesis pathway from *P. falciparum*. The present application discloses DOXP synthase (sequence ID numbers 3 and 4), DOXP reductoisomerase (sequence ID numbers 1 and 2) and gcpE (sequence ID numbers 5 and 6). The cited prior art (e.g. Lange et al., Kuzuyama et al., Putra et al.) describes precisely the same genes which have been isolated from peppermint and *E. coli*. However the cited prior art assumes that this metabolic pathway occurs only in bacteria and plants (for example, Lange et al, 1998, final paragraph). Since the presence of this metabolic pathway was unknown in plasmodium, it also did not present itself as an obvious source of other or alternative enzymes involved in this metabolic pathway. The molecules defined by sequence ID numbers 1 to 6 and their use are therefore considered inventive.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/07055

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

| <u>Application No. Patent No.</u> | <u>Publication date (day/month/year)</u> | <u>Filing date (day/month/year)</u> | <u>Priority date (valid claim) (day/month/year)</u> |
|---------------------------------------|--|---|---|
| WO99/52938 | 21 October 1999 (21.10.1999) | 12 April 1999 (12.04.1999) | 14 April 1998 (14.04.1998) |
| | | | BIS |
| | | | 22 September 1998 (22.09.1998) |

SEE SEPARATE SHEET

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

| <u>Kind of non-written disclosure</u> | <u>Date of non-written disclosure (day/month/year)</u> | <u>Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)</u> |
|---------------------------------------|--|--|
| | | |

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.

The following document describes the molecules designated by sequence ID numbers 1 to 4. That document appears to concern the same priority documents as the present application.

VIII. Certain observations on the international application

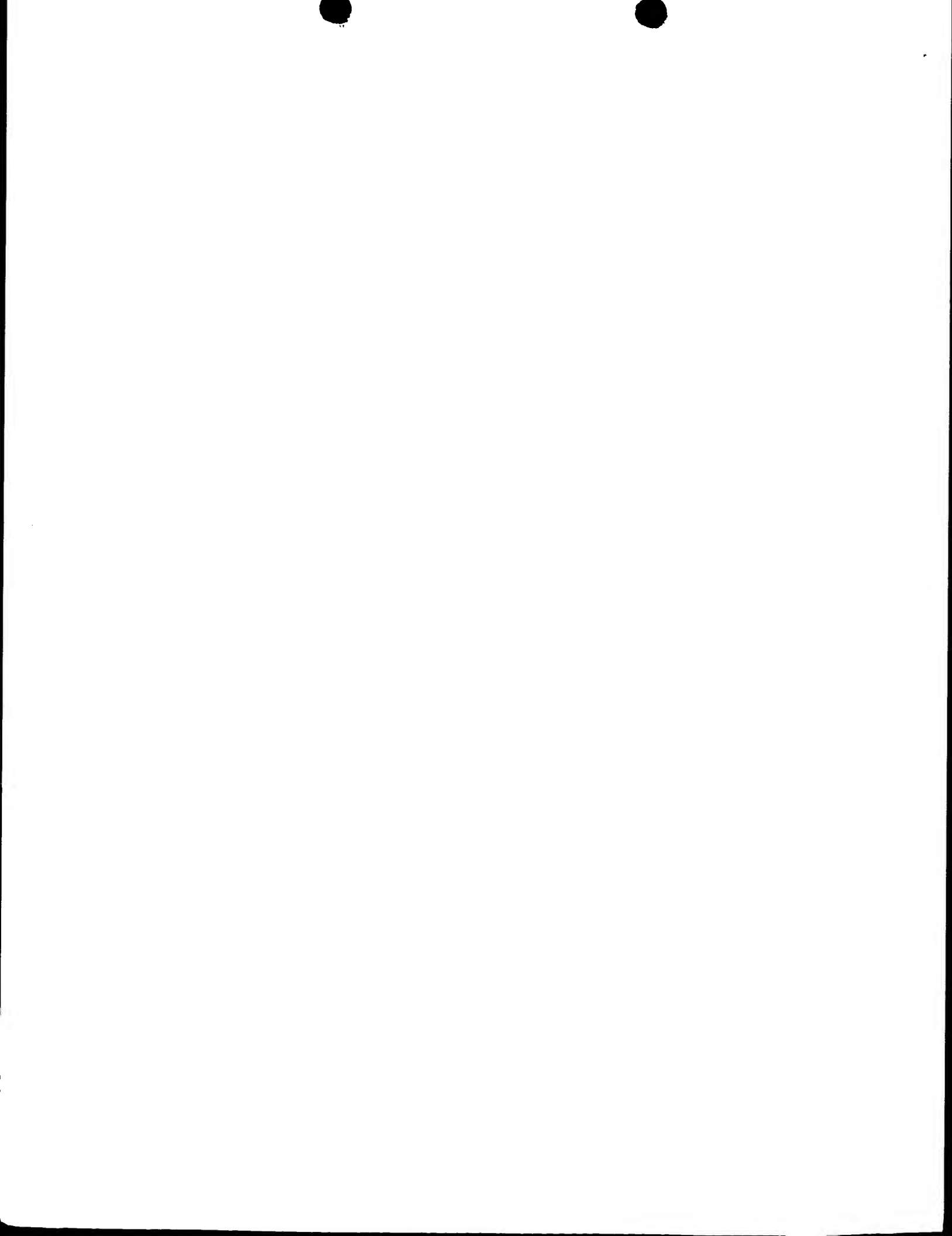
The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. Claims 1 and 2 concern structurally ultimately undefined molecules which represent a polypeptide or code for a polypeptide having enzymatic activity and "originating from parasites, sequence variations occurring within the framework of natural strain variability being included."

Derivation from parasites is an unclear distinguishing feature since, in order to be able to assess whether or not a molecule is covered by the claim, all the parasites would first have to be examined for the presence of a corresponding gene and then sequenced. In addition, all the natural strain variants would have to be tested, which would incur unreasonable expense.

2. Claim 3 also includes structurally undefined mutants in the case of which "the catalytic function of the polypeptide is retained". As can be inferred from the description, the enzyme gcpE can perform a number of phosphorylation reactions, some of which are given as examples. In view of the number and non-exhaustive list of possible activities, Claim 3 must be considered unclear since it is impossible to establish whether it is intended to concern enzymes which display all, only some or only one of the possible activities. Finally, the scope of protection claimed cannot be determined precisely.

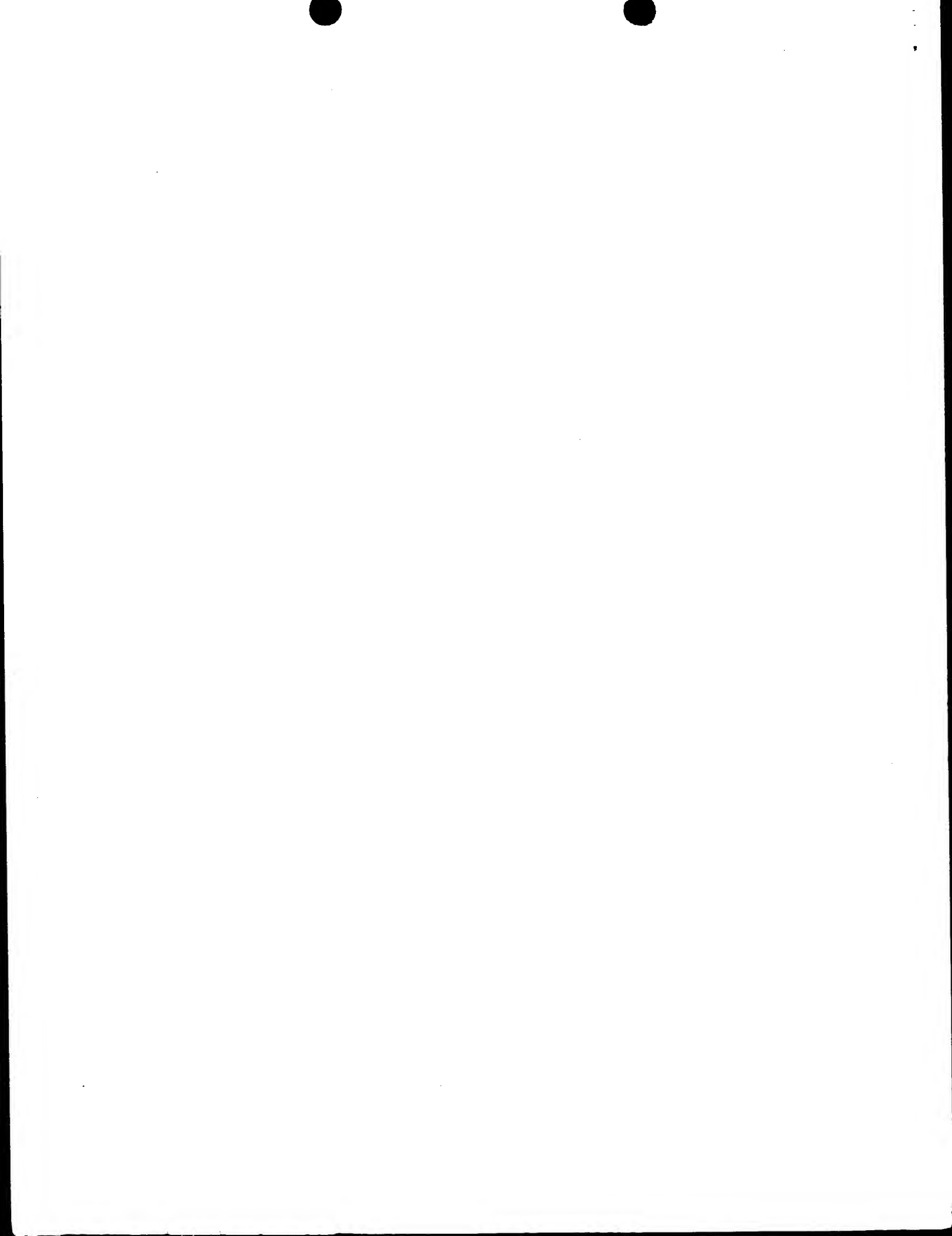
3. Claim 9 also concerns hybridizing sequences. Since no information is provided about the hybridizing



VIII. Certain observations on the international application

conditions, the conditions in which a sequence is considered to be hybridizing cannot be determined precisely. Thus the scope of protection of the claim cannot be defined precisely.

4. The description refers to a Figure 1 which does not appear in the application.



PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

| | | |
|---|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 15696 Pa/We | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5 | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/07055 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 22/09/1999 | (Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21/05/1999 |
| Anmelder JOMAA, Hassan | | |

Dieser Internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser Internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 4 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die Internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
- ☐ Die Internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die Internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- ☒ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☒ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

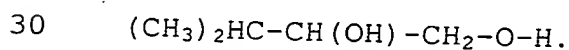
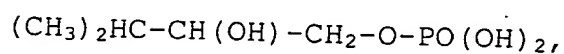
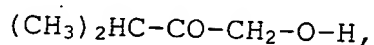
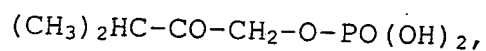
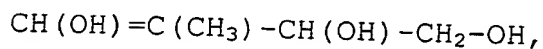
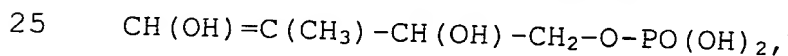
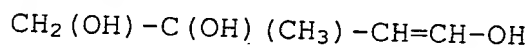
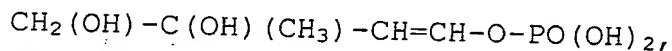
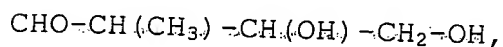
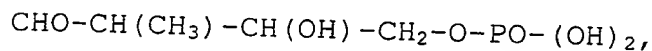
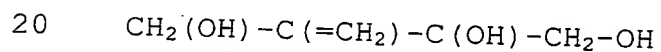
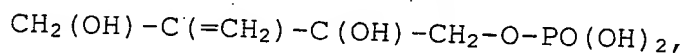
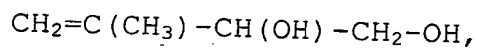
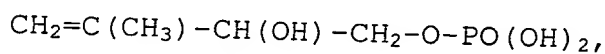
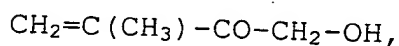
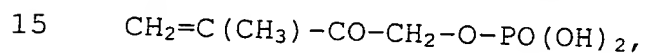
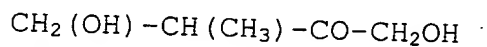
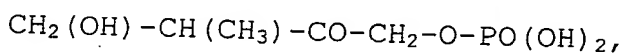
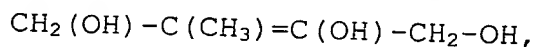
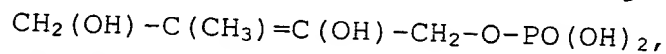
- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- ☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- ☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____
- ☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen ☐ keine der Abb.
- ☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- ☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

The gcpE protein has a kinase function and catalyses the phosphorylation of a sugar or a phosphorus sugar or a precursor of isoprenoid biosynthesis, in particular the phosphorylation of 2-C-methyl-D-erythritol, 2-C-methyl-D-erytritol phosphate, in particular 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate, 2-C-methyl-D-erythrose, 2-C-methyl-D-erythrose phosphate, in particular 2-C-methyl-D-erythrose 4-phosphate. In the precursor of isoprenoid synthesis, the gcpE protein in particular catalyses the phosphorylation of the following substances:



DOXP synthase catalyses the condensation of pyruvate and glyceraldehyde 3-phosphate to yield 1-deoxy-D-xylulose

RECEIVED
JAN 10 1964

5-phosphate and DOXP reductoisomerase catalyses the conversion of 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate into 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate (*c.f.* Fig. 1).

5 The invention relates to the following DNA sequences:
DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 2 or for an analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 2, in which one or more amino acids have been deleted, added
10 or replaced by other amino acids,

DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 4 or for an analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 4,
15 in which one or more amino acids have been deleted, added or replaced by other amino acids,

and DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 6 or for an
20 analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 6, in which one or more amino acids have been deleted, added or replaced by other amino acids.

The genes and the gene products thereof (polypeptides)
25 are shown with their primary structure and are assigned as follows:

SEQ ID no. 1: 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase gene

30 SEQ ID no. 2: 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate reductoisomerase

SEQ ID no. 3: 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase gene

SEQ ID no. 4: 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase

09/806080

- 1 -

(Translator's comment: The portion at the beginning of the next paragraph enclosed in square brackets corresponds to the beginning of the sentence which finishes on page 2, line 1 of the original).

[The gcpE protein has a kinase function and catalyses the phosphorylation of a sugar or a phosphorus sugar or a precursor of isoprenoid biosynthesis, in particular the phosphorylation of 2-C-methyl-D-erythritol, 2-C-methyl-D-erythritol phosphate, in particular 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate, 2-C-methyl-D-erythrose, 2-C-methyl-D-erythrose] phosphate, in particular 2-C-methyl-D-erythrose 4-phosphate. In the precursor of isoprenoid synthesis, the gcpE protein in particular catalyses the phosphorylation of the following substances:

- $$\begin{aligned} &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH} \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH} \\ &\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH} \\ &\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}. \end{aligned}$$

Page 144 of 144

144

DOXP synthase catalyses the condensation of pyruvate and
glyceraldehyde 3-phosphate to yield 1-deoxy-D-xylulose
5-phosphate and DOXP reductoisomerase catalyses the
5 conversion of 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate into
2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate (*c.f.* Fig. 1).

The invention relates to the following DNA sequences:
DNA sequences which code for a polypeptide with the amino
10 acid sequence shown in SEQ ID no. 2 or for an analogue or
derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 2,
in which one or more amino acids have been deleted, added
or replaced by other amino acids, wherein the enzymatic
action of the polypeptide is retained, and which
15 sequences originate from parasites, wherein sequence
variations occurring within the framework of natural
strain variability are included,

DNA sequences which code for a polypeptide with the amino
20 acid sequence shown in SEQ ID no. 4 or for an analogue or
derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 4,
in which one or more amino acids have been deleted, added
or replaced by other amino acids, wherein the enzymatic
action of the polypeptide is retained, and which
25 sequences originate from parasites, wherein sequence
variations occurring within the framework of natural
strain variability are included,

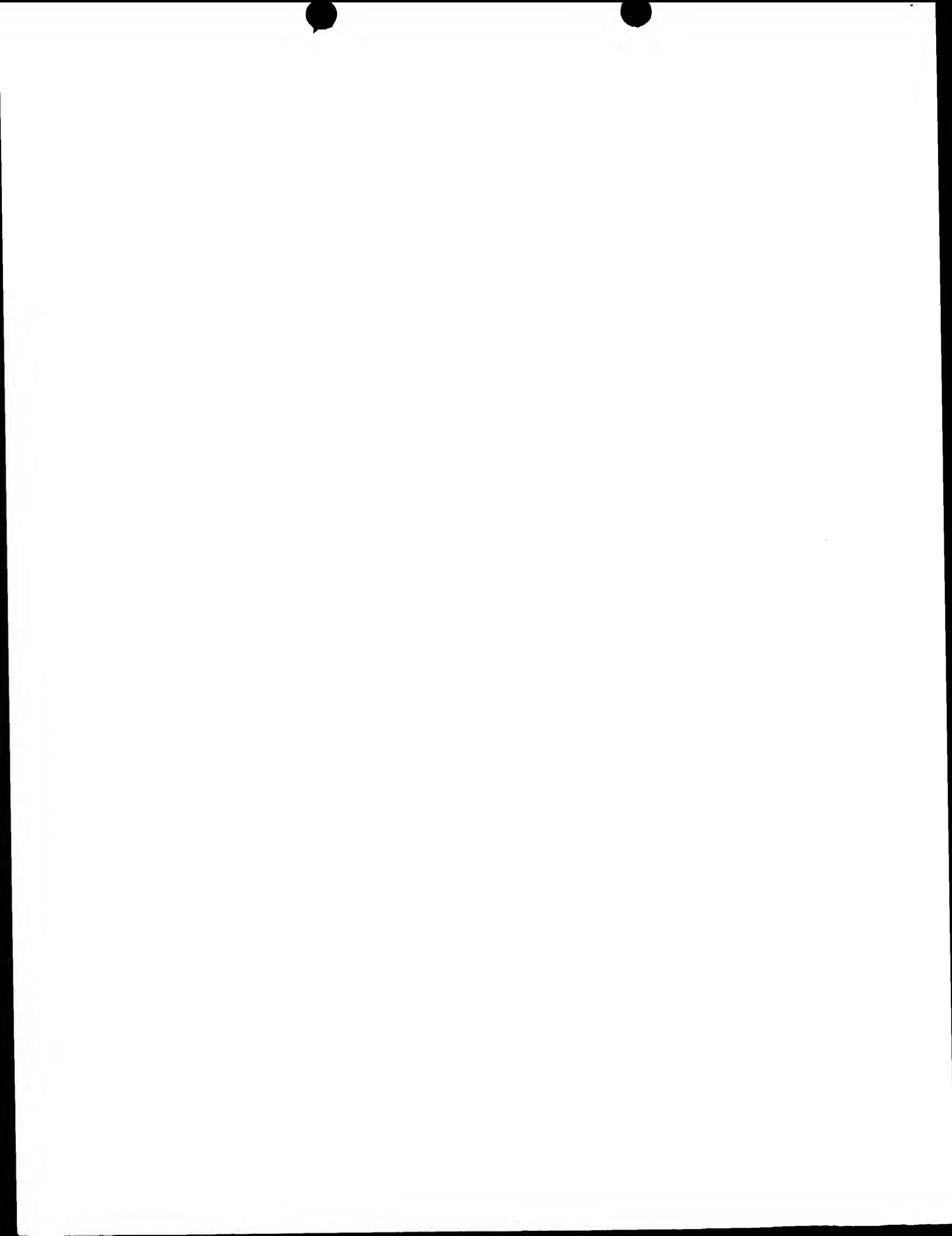
and DNA sequences which code for a polypeptide with the
30 amino acid sequence shown in SEQ ID no. 6 or for an
analogue or derivative of the polypeptide according to
SEQ ID no. 6, in which one or more amino acids have been

- 3 -

deleted, added or replaced by other amino acids, wherein the catalytic function of the polypeptide is retained.

Claims

1. DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 2 or for an analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 2, in which one or more amino acids have been deleted, added or replaced by other amino acids.
2. DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 4 or for an analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 4, in which one or more amino acids have been deleted, added or replaced by other amino acids.
3. DNA sequences which code for a polypeptide with the amino acid sequence shown in SEQ ID no. 6 or for an analogue or derivative of the polypeptide according to SEQ ID no. 6, in which one or more amino acids have been deleted, added or replaced by other amino acids.
4. DNA sequence according to one of claims 1 to 3, characterised in that it also comprises functional regulation signals, in particular promoters, operators, enhancers, ribosomal binding sites.
5. DNA sequence with the following sub-sequences
 - i) promoter which is active in viruses, eukaryotes and prokaryotes and ensures the formation of an RNA in the intended target tissue or target cells,



- ii) DNA sequences according to one of claims 1 to 3,
- iii) 3' untranslated sequence which, in viruses, eukaryotes and prokaryotes, results in the addition of poly(A) residues onto the 3' end of the RNA.

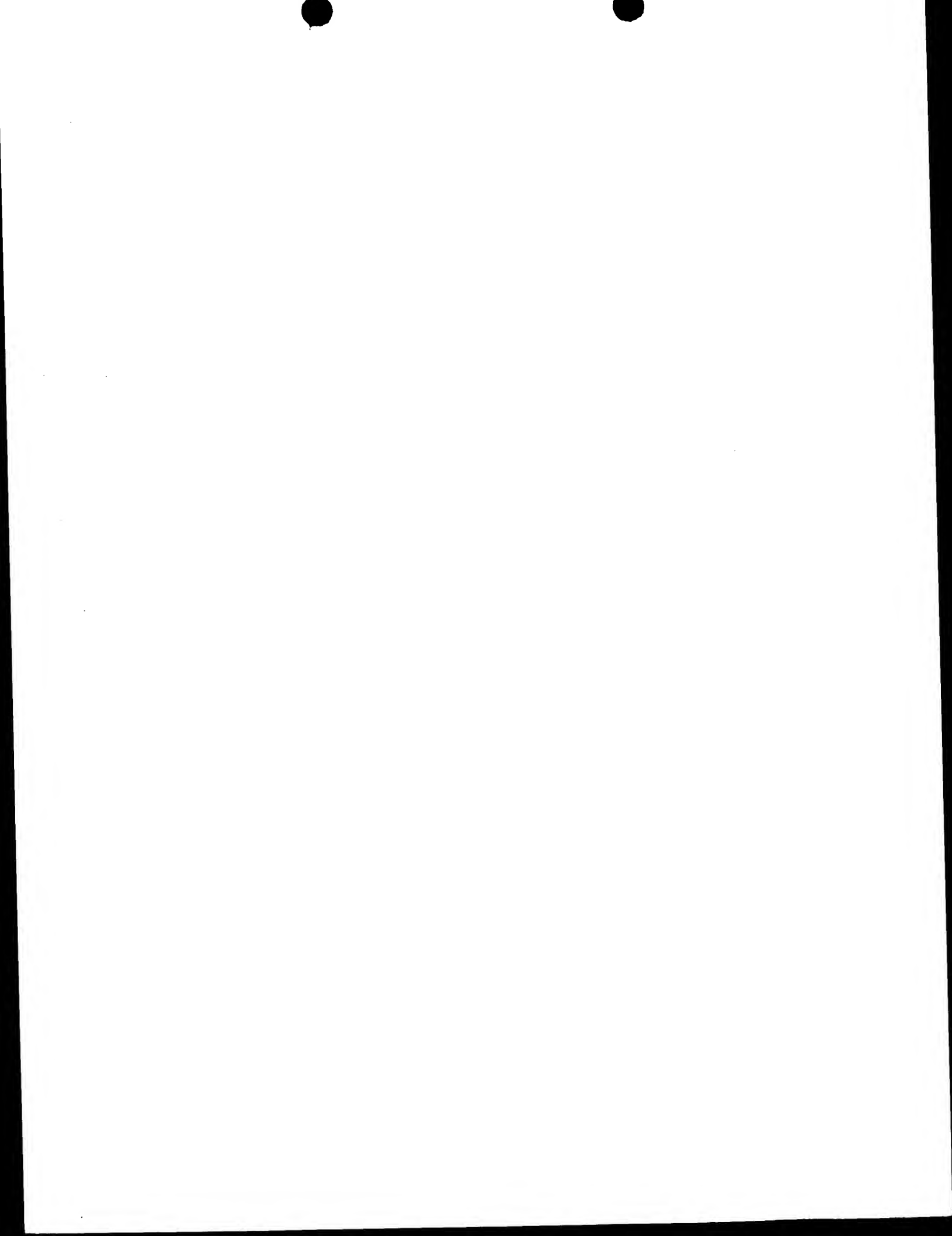
6. Process for the production of transgenic viruses, eukaryotes and prokaryotes for modifying the isoprenoid content, characterised in that a DNA sequence according to claim 4 or 5 is transferred and incorporated into the genome of viruses, eukaryotic and prokaryotic cells with or without use of a vector.

7. Transgenic systems, in particular plants and plant cells which contain one or more DNA sequences according to claims 1 to 5 as "foreign" or "additional" DNA, which sequences are expressed.

8. Expression vector containing one or more DNA sequences according to claims 1 to 5.

9. Protein which is involved in the 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate metabolic pathway and a) is coded by DNA sequences SEQ ID no. 1, 3 or 5 or b) is coded by DNA sequences which hybridise with DNA sequences SEQ ID no. 1, 3, 5 or fragments of these DNA sequences in the DNA region which codes for the mature protein.

10. Protein according to claim 9, obtainable from the culture supernatants of parasites or from the



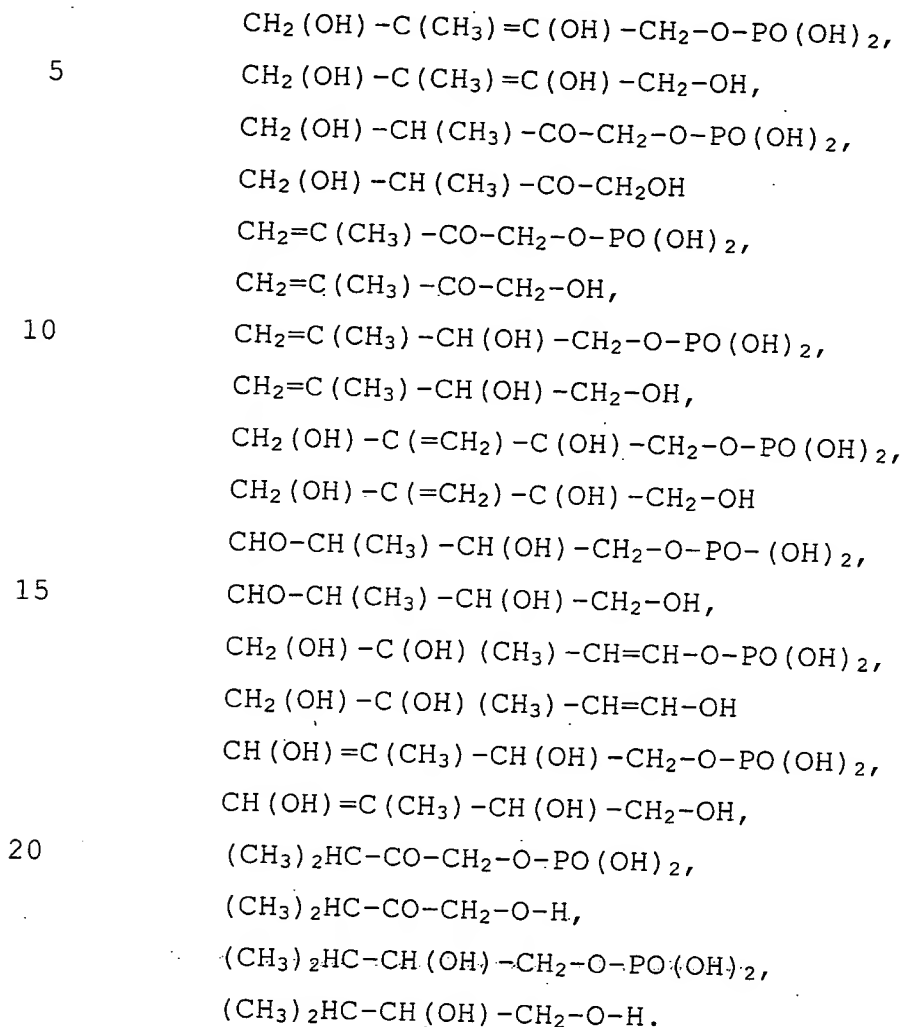
disrupted parasites and purification by chromatographic and electrophoretic methods.

11. Protein according to one of claims 9 and 10,
5 characterised in that it a) is the product of viral, prokaryotic or eukaryotic expression of exogenous DNA, b) is coded by sequences SEQ ID no. 1, 3 or 5 or is coded by DNA sequences which hybridise with DNA sequences SEQ ID no. 1, 3, 5 or fragments of
10 these DNA sequences in the DNA region which codes for the mature protein, or c) is coded by DNA sequences which would hybridise without degeneration of the genetic code with the sequences defined in b) and which code for a polypeptide with a
15 corresponding amino acid sequence.

12. Protein according to one of the preceeding claims characterised in that it comprises the amino acid sequences SEQ ID no. 2, 4 or 6.

13. Process for determining the enzymatic activity of the gcpE protein, characterised in that
20 phosphorylation of a sugar or of a phosphorus sugar or of a precursor of isoprenoid biosynthesis, in particular the phosphorylation of 2-C-methyl-D-erythritol, 2-C-methyl-D-erytritol phosphate, in
25 particular 2-C-methyl-D-erythritol 4-phosphate, 2-C-methyl-D-erythrose, 2-C-methyl-D-erythrose phosphate, in particular 2-C-methyl-D-erythrose 4-phosphate, and of phosphate and alcohol
30 precursors, is detected.

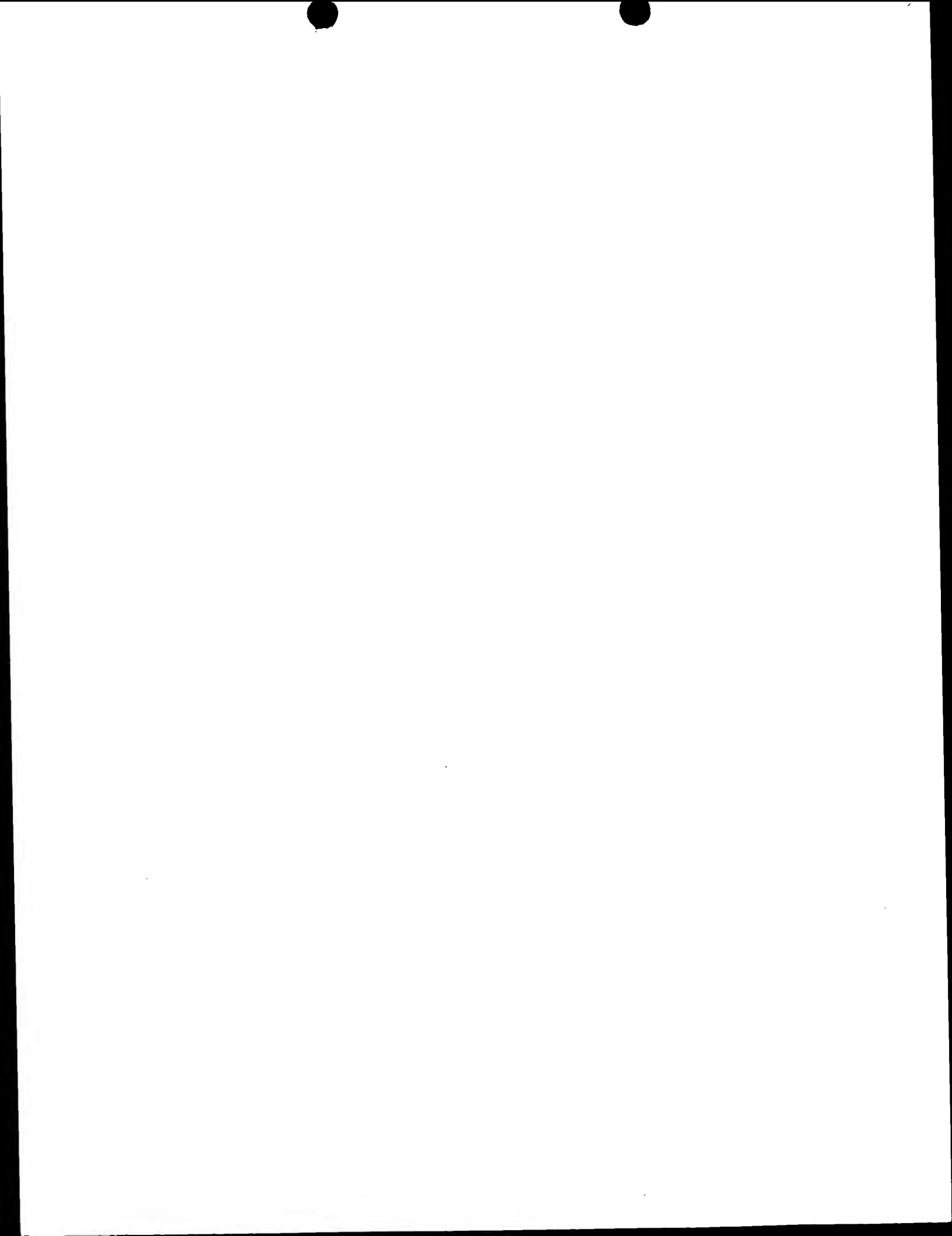
14. Process according to claim 13, characterised in that phosphorylation of the following phosphates or alcohols is detected:



- 25 15. Process for the combined determination of the enzymatic activity of DOXP synthase and of DOXP reductase, characterised in that the conversion of glyceraldehyde 3-phosphate into 2-C-methylerythritol 4-phosphate is detected.

30

16. Process for screening a compound for the treatment of infectious processes in humans and animals, wherein the process comprises:



- 17 -

- 5 a) provision of a host cell which contains a recombinant expression vector, wherein the vector comprises at least a portion of the oligonucleotide sequence according to SEQ ID no. 1, SEQ ID no. 3 or SEQ ID no. 5 or variants or analogues thereof, and moreover of a compound suspected to have antimycotic, antibiotic, antiparasitic or antiviral action in humans and animals,
- 10 b) bringing the host cell into contact with the compound and
- c) determining the antimicrobial, antimycotic, antibiotic, antiparasitic or antiviral action of the compound.

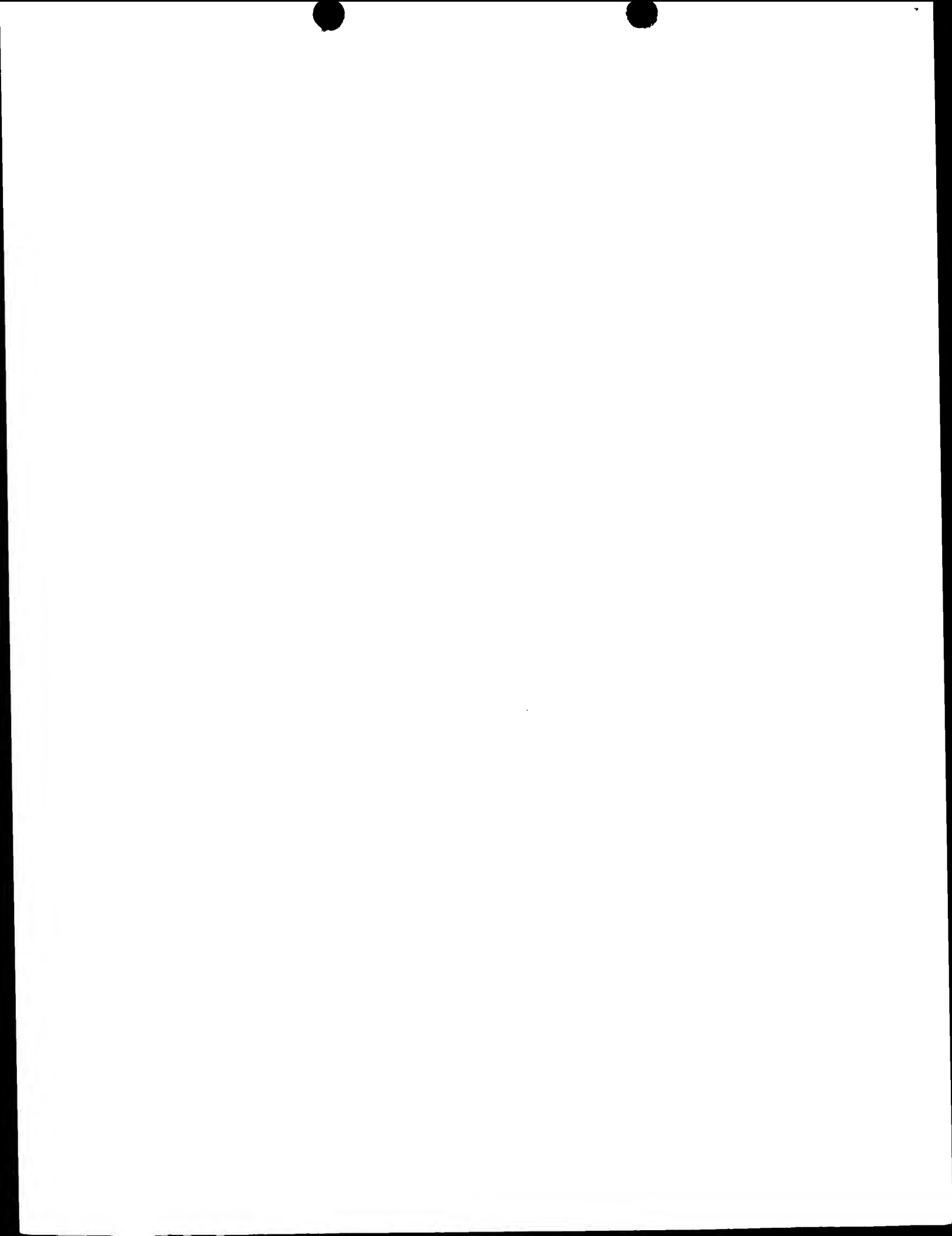
15

17. Process for screening for compounds for treating plants, wherein the process comprises:

- 20 a) provision of a host cell which contains a recombinant expression vector, wherein the vector comprises at least a portion of the oligonucleotide sequence according to SEQ ID no. 1, SEQ ID no. 3 or SEQ ID no. 5 or variants or analogues thereof, and moreover of a compound suspected to have antimicrobial, antiviral, antiparasitic, bactericidal, fungicidal or herbicidal action in plants,
- 25 b) bringing the host cell into contact with the compound and
- 30 c) determining the antimicrobial, antiviral, antiparasitic, bactericidal, fungicidal or herbicidal action of the compound.

- 18 -

18. Use of DNA according to one of claims 1 to 5 or of proteins according one of claims 9 to 12 or of transgenic systems according to claim 7 for the prevention or treatment of diseases in humans and animals.
- 5



Die Gene und ihre Genprodukte (Polypeptide) sind im Sequenzprotokoll mit ihrer Primärstruktur aufgeführt und haben folgende Zuordnung:

SEQ ID NO:1: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphatreduktoisomerase-Gen
SEQ ID NO:2: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphatreduktoisomerase
SEQ ID NO:3: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase-Gen
SEQ ID NO:4: 1-Desoxy-D-xylulose-5-phosphat-Synthase
SEQ ID NO:5: gcpE-Gen
SEQ ID NO:6 : gcpE-Proteine.

Die DNA-Sequenzen stammen alle aus *Plasmodium falciparum*.

Außer den im Sequenzprotokoll genannten DNA-Sequenzen sind auch solche geeignet, die infolge der Degeneration des genetischen Codes eine andere DNA-Sequenz besitzen, jedoch für das gleiche Polypeptid oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids kodieren, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.

Die erfindungsgemäßen Sequenzen eignen sich für die Expression von Genen in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten, die für die Isoprenoid-Biosynthese des 1-Desoxy-D-xylulose-Wegs verantwortlich sind.

Erfindungsgemäß gehören zu den Eukaryonten oder eukaryontischen Zellen tierischen Zellen, Pflanzenzellen, Algen, Hefen, Pilze und zu den Prokaryonten oder prokaryontischen Bakterien Archaeobakterien und Eubakterien.

Bei Integration einer DNA-Sequenz in ein Genom, auf der eine der oben angegebenen DNA-Sequenzen lokalisiert ist, wird die Expression der oben beschriebenen Gene in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten ermöglicht. Die erfindungsgemäß transformierten Viren, Eukaryonten und Prokaryonten werden in an sich bekannter Weise gezüchtet und das währenddessen gebildete Isoprenoid isoliert und gegebenenfalls gereinigt. Nicht alle Isoprenoide müssen isoliert werden, da die Isoprenoide in einigen Fällen direkt in die Raumluft abgegeben werden.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Veränderung des Isoprenoid-Gehaltes, das die folgenden Schritte enthält.

- a) Herstellung einer DNA-Sequenz mit folgenden Teilsequenzen
 - i) Promotor, der in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten aktiv ist und die Bildung einer RNA im vorgesehenen Zielgewebe oder den Zielzellen sicherstellt,
 - ii) DNA-Sequenz, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO:2,4 oder 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2,4 oder 6,
 - iii) 5'- und 3'-nichttranslatierte Sequenz, die in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten die Expression der bezeichneten Gene ermöglichen oder verbessern,
- b) Transfer und Einbau der DNA-Sequenz in das Genom von Viren, prokaryontischen oder eukaryontischen Zellen mit oder ohne Verwendung eines Vektors (z.B. Plasmid, virale DNA).

Aus derart transformierten Pflanzenzellen können die intakten ganzen Pflanzen regeneriert werden.

Die für die Proteine kodierenden Sequenzen mit den Nukleotidabfolgen Seq ID NO:1, Seq ID NO:3 und Seq ID NO: 5 können mit einem die Transkription in bestimmten Organen oder Zellen sicherstellenden Promotor versehen werden, der in sense-Orientierung (3'-Ende des Promotors zum 5'-Ende der kodierenden Sequenz) an die Sequenz, die das zu bildende Protein kodiert, gekoppelt ist. An das 3'-Ende der kodierenden Sequenz wird ein die Termination der mRNA-Synthese bestimmendes Terminationssignal angehängt. Um das zu exprimierende Protein in bestimmte subzelluläre Kompartimente, wie Chloroplasten, Amyloplasten, Mitochondrien, Vakuole, Cytosol oder Interzellularräume zu dirigieren, kann zwischen den Promotor und die kodierende Sequenz noch eine für eine sogenannte Signalsequenz oder ein Transitpeptid kodierende Sequenz gesetzt werden. In einigen Fällen ist es erforderlich, Sequenzen einzufügen, die für eine Signalsequenz am COOH-Terminus des Proteins kodieren. Die Sequenz muß im glei-

chen Leserahmen wie die kodierende Sequenz des Proteins sein. Zur Vorbereitung der Einführung der erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen in höhere Pflanzen sind eine große Anzahl von Klonierungsvektoren verfügbar, die ein Replikationssignal für *E. coli* und einen Marker beinhalten, der eine Selektion der transformierten Zellen erlaubt. Je nach Einführungsmethode gewünschter Gene in die Pflanze können weitere DNA-Sequenzen erforderlich sein. Werden zum Beispiel für die Transformation der Pflanzenzelle das Ti- oder Ri-Plasmid verwendet, so muß mindestens eine rechte Begrenzung, häufig jedoch die rechte und die linke Begrenzung der Ti- und Ri-Plasmid T-DNA als Flankenbereich den einzuführenden Genen eingefügt werden. Die Verwendung von T-DNA für die Transformation von Pflanzenzellen ist intensiv untersucht und ausreichend in EP 120516; Hoekama, in: The Binary Plant Vector System, Offset-drukkerij Kanters B.V. Alblasterdam (1985), Chapter V; Fraley et al., Crit.Rev.Plant Sci. 4,1-46 und An et al. (1985) EMBO J. 4, 277-287 beschrieben worden. Ist die eingeführte DNA einmal im Genom integriert, so ist sie in der Regel stabil und bleibt auch in den Nachkommen der ursprünglich transformierten Zellen erhalten. Sie erhält normalerweise einen Selektionsmarker, der den transformierten Pflanzenzellen Resistenz gegenüber einem Biozid oder einem Antibiotikum, wie Kanamycin, G 418, Bleomycin, Hygromycin oder Phosphinotricin u.a. vermittelt. Der individuell verwendete Marker sollte daher die Selektion transformierter Zellen gegenüber Zellen, denen die eingefügte DNA fehlt, gestatten.

Für die Einführung von DNA in eine Pflanze stehen viele Techniken zur Verfügung. Diese Techniken umfassen die Transformation mit Hilfe von Agrobakterien, z.B. *Agrobacterium tumefaciens*, die Fusion von Protoplasten, die Mikroinjektion von DNA, die Elektroporation, sowie ballistische Methoden und die Virusinfektion. Aus dem transformierten Pflanzenmaterial können dann im geeigneten Medium, welches Antibiotika oder Biozide zur Selektion enthalten kann, wieder ganze Pflanzen regeneriert werden. Bei der Injektion und Elektroporation sind an sich keine speziellen Anforderungen an die Plasmide gestellt. Sollen aber aus derartig transformierten Zellen ganze Pflanzen regeneriert werden, ist die Anwesenheit eines selektierbaren Markergens not-

wendig. Die transformierten Zellen wachsen innerhalb der Pflanzen in der üblichen Weise (McCormick et al. (1986), Plant Cell Reports 5, 81-84). Die Pflanzen können normal angezogen werden und mit Pflanzen, die die gleiche transformierte Erbanlage oder andere Erbanlagen haben, gekreuzt werden. Die daraus entstehenden Individuen haben die entsprechenden phänotypischen Eigenschaften.

Weiterhin sind Gegenstand der Erfindung Expressionsvektoren, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen enthalten. Solche Expressionsvektoren erhält man, indem man die erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen mit geeigneten funktionellen Regulationssignalen versieht. Solche Regulationssignale sind DNA-Sequenzen, die für die Expression verantwortlich sind, beispielsweise Promotoren, Operatoren, Enhancer, ribosomale Bindungsstellen, und die vom Wirtsorganismus erkannt werden.

Gegebenenfalls können noch weitere Regulationssignale, die beispielsweise Replikation oder Rekombination der rekombinanten DNA im Wirtsorganismus steuern, Bestandteil des Expressionsvektors sein.

Ebenso gehören die mit den erfindungsgemäßen DNA-Sequenzen oder Expressionsvektoren transformierten Wirtsorganismen zum Gegenstand der Erfindung.

Für die Expression der erfindungsgemäßen Enzyme eignen sich besonders solche Wirtszellen und Organismen, die keine intrinsischen Enzyme mit der Funktion der DOXP-Synthase, der DOXP-Reduktoisomerase oder des gcpE-Proteins aufweisen. Dies trifft für Archaeobakterien, Tiere, Pilze, Schleimpilze und einige Eubakterien zu. Durch das Fehlen dieser intrinsischen Enzymaktivitäten wird die Detektion und Aufreinigung der rekombinanten Enzyme wesentlich erleichtert. Auch wird es erst dadurch möglich, mit geringem Aufwand die Aktivität und insbesondere die Hemmung der Aktivität der erfindungsgemäßen rekombinanten Enzyme durch verschiedenen Chemikalien und Pharmaka in Rohextrakten aus den Wirtszellen zu messen.

Die Expression der erfindungsgemäßen Enzyme erfolgt vorteilhafterweise dann in eukaryontischen Zellen, wenn posttranslatorische Modifikationen und eine native Faltung der Polypeptidkette erreicht werden soll. Außerdem wird in Abhängigkeit vom Expressionssystem bei der Expression genomischer DNA-Sequenzen erreicht, daß Introns durch Spleißen der DNA beseitigt und die Enzyme in der für die Parasiten charakteristischen Polypeptidsequenz produziert werden. Für Introns codierende Sequenzen können auch durch rekombinante DNA-Technologie aus den zu exprimierenden DNA-Sequenzen beseitigt oder experimentell eingefügt werden.

Die Isolierung des Proteins kann aus der Wirtszelle oder dem Kulturüberstand der Wirtszelle nach dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Es kann auch eine in vitro Reaktivierung der Enzyme erforderlich sein.

Zur Erleichterung der Aufreinigung können die erfindungsgemäßen Enzyme oder Teilsequenzen der Enzyme als Fusionsprotein mit verschiedenen Peptidketten exprimiert werden. Dazu eignen sich besonders Oligo-Histidin-Sequenzen und Sequenzen, die von der Glutathion-S-Transferase, Thioredoxin oder Calmodulin-bindenden Peptiden abgeleitet sind.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Enzyme oder Teilsequenzen der Enzyme als Fusionsprotein mit solchen, dem Fachmann bekannten, Peptidketten exprimiert werden, daß die rekombinanten Enzyme in das extrazelluläre Milieu oder in bestimmte Kompartimente der Wirtszellen transportiert werden. Dadurch kann sowohl die Aufreinigung, als auch die Untersuchung der biologischen Aktivität der Enzyme erleichtert werden.

Bei der Expression der erfindungsgemäßen Enzyme kann es sich als zweckmäßig erweisen, einzelne Codone zu verändern. Dabei

ist der gezielte Austausch von Basen in der kodierenden Region auch sinnvoll, wenn die genutzten Codone in den Parasiten abweichend sind von der Codonnutzung im heterologen Expressionssystem, um eine optimale Synthese des Proteins zu gewährleisten.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Enzyme unter standardisierten Bedingungen durch dem Fachmann bekannte Techniken durch in vitro-Translation gewonnen werden. Dafür geeignete Systeme sind Kaninchen-Reticulozyten- und Weizenkeimextrakte und Bakterienlysate. Auch kann in vitro transskribierte mRNA in Xenopus-Oocyten translatiert werden.

Durch chemische Synthese können Oligo- und Polypeptide hergestellt werden, deren Sequenzen aus der Peptidsequenz der erfindungsgemäßen Enzyme abgeleitet sind. Bei geeigneter Wahl der Sequenzen besitzen derartige Peptide Eigenschaften, die für die erfindungsgemäßen Enzyme charakteristisch sind. Derartige Peptide können in großen Mengen hergestellt werden und eignen sich besonders für Studien über die Kinetik der Enzymaktivität, die Regulation der Enzymaktivität, die dreidimensionale Struktur der Enzyme, die Hemmung der Enzymaktivität durch verschiedenen Chemikalien und Pharmaka und die Bindungsgeometrie und Bindungsaffinität verschiedener Liganden.

Vorzugsweise wird zur rekombinanten Herstellung der erfindungsgemäßen Enzyme eine DNA mit den Nukleotiden aus den Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 und 5 verwendet.

Die Erfindung umfaßt daher außerdem ein Verfahren zum Screening nach Verbindungen, die desDesoxy-D-xylulose-Phosphat-Stoffwechselweg inhibieren. Gemäß diesem Verfahren wird ein Wirtsorganismus, der einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Oligonukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Homologe dieser aufweist, und außerdem eine

Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimikrobielle, antiparasitäre, antibakterielle, antivirale und antimykotische Wirkung bei Mensch und Tier oder eine antimikrobielle, antivirale, bakterizide, herbizide oder fungizide Wirkung bei Pflanzen hat, bereitgestellt. Anschließend wird der Wirtsorganismus mit der Verbindung in Kontakt gebracht und die Wirksamkeit der Verbindung bestimmt.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind Methoden zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des gcpE-Proteins. Diese kann nach bekannten Verfahren bestimmt werden. Hierbei wird die Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrose-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, detektiert. Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung ist die Verwendung dieser Meßverfahren zur Ermittlung von Stoffen, die die Aktivität der jeweiligen Enzyme inhibieren.

Die enzymatische Aktivität von DOXP-Synthase und DOXP-Reduktisomerase kann in einem einzigen Schritt detektiert werden, indem die Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-C-Methylerythritol-4-phosphat bestimmt wird.

Analog erfolgt die Bestimmung der Aktivitäten von DOXP-Synthase und DOXP-Reduktoisomerase. Für die Bestimmung der DOXP-Synthase-Aktivität eignen sich auch fluorimetrische Verfahren, wie von Querol et al. beschrieben (Querol et al. Abstracts 4th european symposium on plant isoprenoids, Barcelona 21-23 April 1999).

Patentansprüche

1. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 2 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:2, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
2. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 4 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO:4, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
3. DNA-Sequenzen, die für ein Polypeptid mit der in SEQ ID NO: 6 dargestellten Aminosäuresequenz codieren oder für ein Analoges oder Derivat des Polypeptids gemäß SEQ ID NO: 6, worin eine oder mehrere Aminosäuren deletiert, hinzugefügt oder durch andere Aminosäuren substituiert worden sind.
4. DNA-Sequenz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie außerdem funktionelle Regulations-signale, insbesondere Promotoren, Operatoren, Enhancer, ribosomale Bindungsstellen, aufweist.
5. DNA-Sequenz mit folgenden Teilsequenzen
 - i) Promotor, der in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten aktiv ist und die Bildung einer RNA im vorgesehenen Zielgewebe oder den Zielzellen sicherstellt,
 - ii) DNA-Sequenzen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
 - iii) 3'-nichttranslatierte Sequenz, die in Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Addition von Poly-A Resten an das 3'-Ende der RNA führt.
6. Verfahren zur Herstellung von transgenen Viren, Eukaryonten und Prokaryonten zur Veränderung des Isoprenoid-Gehaltes, dadurch gekennzeichnet, daß eine DNA-Sequenz gemäß Anspruch 4 oder 5 in das Genom von Viren, eukaryontischen und proka-

ryontischen Zellen mit oder ohne Verwendung eines Vektors transferiert und eingebaut wird.

7. Transgene Systeme, insbesondere Pflanzen und Pflanzenzellen, welche ein oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß der Ansprüche 1 bis 5 als „fremde“ oder „zusätzliche“ DNA enthalten, die exprimiert werden.
8. Expressionsvektor, enthaltend eine oder mehrere DNA-Sequenzen gemäß Anspruch 1 bis 5.
9. Protein, welches am 1-Deoxy-D-Xylulose-5-Phosphat-Stoffwechselweges beteiligt ist und a) codiert wird von den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder b) codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3, 5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein codiert, hybridisieren.
10. Protein nach den Anspruch 9, erhältlich aus den Kulturüberständen von Parasiten oder aus den aufgeschlossenen Parasiten und Aufreinigung über chromatographische und elektrophoretische Techniken.
11. Protein nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß es a) das Produkt einer viralen, prokaryontischen oder eukaryontischen Expression einer exogenen DNA ist, b) codiert wird von den Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder codiert wird von DNA-Sequenzen, die mit den in den DNA-Sequenzen SEQ ID NO: 1, 3 oder 5 oder Fragmenten dieser DNA-Sequenzen im DNA-Bereich, der für das reife Protein kodiert, hybridisieren, oder c) codiert wird von DNA-Sequenzen, die ohne Degeneration des genetischen Codes mit den in b) definierten Sequenzen hybridisieren würden und für ein Polypeptid mit entsprechender Aminosäure-Sequenz kodieren.

12. Protein gemäß einem der vorangehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß es die Aminosäuresequenzen SEQ ID NO: 2, 4 oder 6 aufweist.
13. Verfahren zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität des gcpE-Proteins, dadurch gekennzeichnet, daß Phosphorylierung eines Zuckers oder eines Phosphorzuckers oder einer Vorstufe der Isoprenoidbiosynthese, insbesondere die Phosphorylierung von 2-C-Methyl-D-erythritol, 2-C-Methyl-D-erythritol-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythritol-4-phosphat, 2-C-Methyl-D-erythrose, 2-C-Methyl-D-erythrose-phosphat, insbesondere 2-C-Methyl-D-erythrose-4-phosphat, und der Phosphat- und Alkoholvorstufen, detektiert wird.
14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Phosphorylierung der folgenden Phosphate oder Alkohole detektiert wird:
- $$\begin{aligned} &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH} \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH} \\ &\text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \text{CHO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}_2(\text{OH})-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH} \\ &\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &\text{CH}(\text{OH})=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{OH}, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{PO}(\text{OH})_2, \\ &(\text{CH}_3)_2\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}. \end{aligned}$$
15. Verfahren zur gekoppelten Bestimmung der enzymatischen Aktivität der DOXP-Synthase und der DOXP-Reduktase, dadurch gekennzeichnet, daß die Umwandlung von Glycerinaldehyd-3-phosphat zu 2-C-Methylerythritol-4-phosphat detektiert wird.

16. Verfahren zum Screening einer Verbindung für die Therapie von infektiösen Prozessen bei Mensch und Tier, wobei das Verfahren umfaßt:
- a) Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Oligonukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Analoga dieser aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimykotische, antibiotische, antiparasitäre oder antivirale Wirkung bei Mensch und Tier hat,
 - b) In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
 - c) Bestimmung der antimikrobiellen, antimykotischen, antibiotischen, antiparasitären oder antiviralen Wirksamkeit der Verbindung.
17. Verfahren zum Screening nach Verbindungen zur Behandlung von Pflanzen, wobei das Verfahren umfaßt:
- a) Bereitstellen einer Wirtszelle, die einen rekombinanten Expressionsvektor enthält, wobei der Vektor zumindest einen Teil der Oligonukleotidsequenz gemäß SEQ ID NO:1, SEQ ID NO: 3 oder SEQ ID NO: 5 oder Varianten oder Analoga dieser aufweist, und außerdem eine Verbindung, von der vermutet wird, daß sie eine antimikrobielle, antivirale, antiparasitäre, bakterizide, fungizide oder herbizide Wirkung bei Pflanzen hat,
 - b) In-Kontakt-Bringen der Wirtszelle mit der Verbindung und
 - c) Bestimmung der antimikrobiellen, antiviralen, antiparasitären, bakteriziden, fungiziden oder herbiziden Wirksamkeit der Verbindung.
18. Verwendung von DNA nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder von Proteinen nach einem der Ansprüche 9 bis 12 oder von transgenen Systemen nach Anspruch 7 zur Vorbeugung oder Therapie von Erkrankungen bei Mensch und Tier.

1
SEQUENZPROTOKOLL

<110> Jomaa, Hassan

<120> Gene des 1-Desoxy-D-xylulose-Biosynthesewegs

<130> 15696

<140> PCT/EP99

<141> 1999-09-22

<150> DE19923567.8

<151> 1999-05-22

<150> DE19843279.8

<151> 1998-09-22

<160> 6

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 1467

<212> DNA

<213> Plasmodium falciparum

<220>

<221> CDS

<222> (1)..(1467)

<220>

<221> gene

<222> (1)..(1467)

<220>

<221> mRNA

<222> (1)..(1467)

<400> 1

atg aag aaa tat att tat ata tat ttt ttc ttc atc aca ata act att 48

Met Lys Lys Tyr Ile Tyr Ile Tyr Phe Phe Phe Ile Thr Ile Thr Ile

1

5

10

15

| | |
|---|-----|
| aat gat tta gta ata aat aat aca tca aaa tgt gtt tcc att gaa aga | 96 |
| Asn Asp Leu Val Ile Asn Asn Thr Ser Lys Cys Val Ser Ile Glu Arg | |
| 20 25 30 | |
| aga aaa aat aac gca tat ata aat tat ggt ata gga tat aat gga cca | 144 |
| Arg Lys Asn Asn Ala Tyr Ile Asn Tyr Gly Ile Gly Tyr Asn Gly Pro | |
| 35 40 45 | |
| gat aat aaa ata aca aag agt aga aga tgt aaa aga ata aag tta tgc | 192 |
| Asp Asn Lys Ile Thr Lys Ser Arg Arg Cys Lys Arg Ile Lys Leu Cys | |
| 50 55 60 | |
| aaa aag gat tta ata gat att ggt gca ata aag aaa cca att aat gta | 240 |
| Lys Lys Asp Leu Ile Asp Ile Gly Ala Ile Lys Lys Pro Ile Asn Val | |
| 65 70 75 80 | |
| gca att ttt gga agt act ggt agt ata ggt acg aat gct tta aat ata | 288 |
| Ala Ile Phe Gly Ser Thr Gly Ser Ile Gly Thr Asn Ala Leu Asn Ile | |
| 85 90 95 | |
| ata agg gag tgt aat aaa att gaa aat gtt ttt aat gtt aaa gca ttg | 336 |
| Ile Arg Glu Cys Asn Lys Ile Glu Asn Val Phe Asn Val Lys Ala Leu | |
| 100 105 110 | |
| tat gtg aat aag agt gtg aat gaa tta tat gaa caa gct aga gaa ttt | 384 |
| Tyr Val Asn Lys Ser Val Asn Glu Leu Tyr Glu Gln Ala Arg Glu Phe | |
| 115 120 125 | |
| tta cca gaa tat ttg tgt ata cat gat aaa agt gta tat gaa gaa tta | 432 |
| Leu Pro Glu Tyr Leu Cys Ile His Asp Lys Ser Val Tyr Glu Glu Leu | |
| 130 135 140 | |
| aaa gaa ctg gta aaa aat ata aaa gat tat aaa cct ata ata ttg tgt | 480 |
| Lys Glu Leu Val Lys Asn Ile Lys Asp Tyr Lys Pro Ile Ile Leu Cys | |
| 145 150 155 160 | |
| ggt gat gaa ggg atg aaa gaa ata tgt agt agt aat agt ata gat aaa | 528 |
| Gly Asp Glu Gly Met Lys Glu Ile Cys Ser Ser Asn Ser Ile Asp Lys | |
| 165 170 175 | |
| ata gtt att ggt att gat tct ttt caa gga tta tat tct act atg tat | 576 |



Ile Val Ile Gly Ile Asp Ser Phe Gln Gly Leu Tyr Ser Thr Met Tyr
 180 185 190

gca att atg aat aat aaa ata gtt gcg tta gct aat aaa gaa tcc att 624
 Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile
 195 200 205

gtc tct gct ggt ttc ttt tta aag aaa tta tta aat att cat aaa aat 672
 Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn
 210 215 220

gca aag ata ata cct gtt gat tca gaa cat agt gct ata ttt caa tgt 720
 Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys
 225 230 235 240

tta gat aat aat aag gta tta aaa aca aaa tgt tta caa gac aat ttt 768
 Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe
 245 250 255

tct aaa att aac aat ata aat aaa ata ttt tta tgt tca tct gga ggt 816
 Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly
 260 265 270

cca ttt caa aat tta act atg gac gaa tta aaa aat gta aca tca gaa 864
 Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu
 275 280 285

aat gct tta aag cat cct aaa tgg aaa atg ggt aag aaa ata act ata 912
 Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile
 290 295 300

gat tct gca act atg atg aat aaa ggt tta gag gtt ata gaa acc cat 960
 Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His
 305 310 315 320

ttt tta ttt gat gta gat tat aat gat ata gaa gtt ata gta cat aaa 1008
 Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys
 325 330 335

gaa tgc att ata cat tct tgt gtt gaa ttt ata gac aaa tca gta ata 1056
 Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile
 340 345 350

agt caa atg tat tat cca gat atg caa ata ccc ata tta tat tct tta 1104
 Ser Gln Met Tyr Tyr Pro Asp Met Gln Ile Pro Ile Leu Tyr Ser Leu
 355 360 365

aca tgg cct gat aga ata aaa aca aat tta aaa cct tta gat ttg gct 1152
 Thr Trp Pro Asp Arg Ile Lys Thr Asn Leu Lys Pro Leu Asp Leu Ala
 370 375 380

cag gtt tca act ctt aca ttt cat aaa cct tct tta gaa cat ttc ccg 1200
 Gln Val Ser Thr Leu Thr Phe His Lys Pro Ser Leu Glu His Phe Pro
 385 390 395 400

tgt att aaa tta gct tat caa gca ggt ata aaa gga aac ttt tat cca 1248
 Cys Ile Lys Leu Ala Tyr Gln Ala Gly Ile Lys Gly Asn Phe Tyr Pro
 405 410 415

act gta cta aat gcg tca aat gaa ata gct aac aac tta ttt ttg aat 1296
 Thr Val Leu Asn Ala Ser Asn Glu Ile Ala Asn Asn Leu Phe Leu Asn
 420 425 430

aat aaa att aaa tat ttt gat att tcc tct ata ata tcg caa gtt ctt 1344
 Asn Lys Ile Lys Tyr Phe Asp Ile Ser Ser Ile Ile Ser Gln Val Leu
 435 440 445

gaa tct ttc aat tct caa aag gtt tcg gaa aat agt gaa gat tta atg 1392
 Glu Ser Phe Asn Ser Gln Lys Val Ser Glu Asn Ser Glu Asp Leu Met
 450 455 460

aag caa att cta caa ata cat tct tgg gcc aaa gat aaa gct acc gat 1440
 Lys Gln Ile Leu Gln Ile His Ser Trp Ala Lys Asp Lys Ala Thr Asp
 465 470 475 480

ata tac aac aaa cat aat tct tca tag 1467
 Ile Tyr Asn Lys His Asn Ser Ser
 485

<210> 2

<211> 488

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> 2

Met Lys Lys Tyr Ile Tyr Ile Tyr Phe Phe Phe Ile Thr Ile Thr Ile
1 5 10 15

Asn Asp Leu Val Ile Asn Asn Thr Ser Lys Cys Val Ser Ile Glu Arg
20 25 30

Arg Lys Asn Asn Ala Tyr Ile Asn Tyr Gly Ile Gly Tyr Asn Gly Pro
35 40 45

Asp Asn Lys Ile Thr Lys Ser Arg Arg Cys Lys Arg Ile Lys Leu Cys
50 55 60

Lys Lys Asp Leu Ile Asp Ile Gly Ala Ile Lys Lys Pro Ile Asn Val
65 70 75 80

Ala Ile Phe Gly Ser Thr Gly Ser Ile Gly Thr Asn Ala Leu Asn Ile
85 90 95

Ile Arg Glu Cys Asn Lys Ile Glu Asn Val Phe Asn Val Lys Ala Leu
100 105 110

Tyr Val Asn Lys Ser Val Asn Glu Leu Tyr Glu Gln Ala Arg Glu Phe
115 120 125

Leu Pro Glu Tyr Leu Cys Ile His Asp Lys Ser Val Tyr Glu Glu Leu
130 135 140

Lys Glu Leu Val Lys Asn Ile Lys Asp Tyr Lys Pro Ile Ile Leu Cys
145 150 155 160

Gly Asp Glu Gly Met Lys Glu Ile Cys Ser Ser Asn Ser Ile Asp Lys
165 170 175

Ile Val Ile Gly Ile Asp Ser Phe Gln Gly Leu Tyr Ser Thr Met Tyr
180 185 190

Ala Ile Met Asn Asn Lys Ile Val Ala Leu Ala Asn Lys Glu Ser Ile
195 200 205

Val Ser Ala Gly Phe Phe Leu Lys Lys Leu Leu Asn Ile His Lys Asn



210 215 220

Ala Lys Ile Ile Pro Val Asp Ser Glu His Ser Ala Ile Phe Gln Cys
225 230 235 240

Leu Asp Asn Asn Lys Val Leu Lys Thr Lys Cys Leu Gln Asp Asn Phe
245 250 255

Ser Lys Ile Asn Asn Ile Asn Lys Ile Phe Leu Cys Ser Ser Gly Gly
260 265 270

Pro Phe Gln Asn Leu Thr Met Asp Glu Leu Lys Asn Val Thr Ser Glu
275 280 285

Asn Ala Leu Lys His Pro Lys Trp Lys Met Gly Lys Lys Ile Thr Ile
290 295 300

Asp Ser Ala Thr Met Met Asn Lys Gly Leu Glu Val Ile Glu Thr His
305 310 315 320

Phe Leu Phe Asp Val Asp Tyr Asn Asp Ile Glu Val Ile Val His Lys
325 330 335

Glu Cys Ile Ile His Ser Cys Val Glu Phe Ile Asp Lys Ser Val Ile
340 345 350

Ser Gln Met Tyr Tyr Pro Asp Met Gln Ile Pro Ile Leu Tyr Ser Leu
355 360 365

Thr Trp Pro Asp Arg Ile Lys Thr Asn Leu Lys Pro Leu Asp Leu Ala
370 375 380

Gln Val Ser Thr Leu Thr Phe His Lys Pro Ser Leu Glu His Phe Pro
385 390 395 400

Cys Ile Lys Leu Ala Tyr Gln Ala Gly Ile Lys Gly Asn Phe Tyr Pro
405 410 415

Thr Val Leu Asn Ala Ser Asn Glu Ile Ala Asn Asn Leu Phe Leu Asn
420 425 430

Asn Lys Ile Lys Tyr Phe Asp Ile Ser Ser Ile Ile Ser Gln Val Leu



435

440

445

Glu Ser Phe Asn Ser Gln Lys Val Ser Glu Asn Ser Glu Asp Leu Met

450

455

460

Lys Gln Ile Leu Gln Ile His Ser Trp Ala Lys Asp Lys Ala Thr Asp

465

470

475

480

Ile Tyr Asn Lys His Asn Ser Ser

485

<210> 3

<211> 3872

<212> DNA

<213> Plasmodium falciparum

<220>

<221> CDS

<222> (126)..(3740)

<220>

<221> gene

<222> (1)..(3870)

<220>

<221> mRNA

<222> (1)..(3870)

<400> 3

ggtaatatatac gtataatata tatataatat attcttacgt atgtatcatt tatgaatcat 60

aataatattc taaatttacc ttccgttttt gctcgatctt ctcatcttcg ttccagcttt 120

tatca atg att ttt aat tat gtg ttt ttt aag aac ttt gta cca gtt gtt 170

Met Ile Phe Asn Tyr Val Phe Phe Lys Asn Phe Val Pro Val Val

1

5

10

15

cta tac att ctc ctt ata ata tat att aac tta aat ggc atg aat aat 218

Leu Tyr Ile Leu Leu Ile Ile Tyr Ile Asn Leu Asn Gly Met Asn Asn

20

25

30



| | |
|---|-----|
| aaa aat caa ata aaa aca gaa aaa att tat ata aag aaa ttg aat agg | 266 |
| Lys Asn Gln Ile Lys Thr Glu Lys Ile Tyr Ile Lys Lys Leu Asn Arg | |
| 35 40 45 | |
| ttg tca agg aaa aat tcg tta tgt agt tct aaa aat aaa ata gca tgc | 314 |
| Leu Ser Arg Lys Asn Ser Leu Cys Ser Ser Lys Asn Lys Ile Ala Cys | |
| 50 55 60 | |
| ttg ttc gat ata gga aat gat gat aat aga aat acg aca tat ggc tat | 362 |
| Leu Phe Asp Ile Gly Asn Asp Asp Asn Arg Asn Thr Thr Tyr Gly Tyr | |
| 65 70 75 | |
| aat gtg aat gtt aaa aat gat gat att aat tcc tta cta aaa aat aat | 410 |
| Asn Val Asn Val Lys Asn Asp Asp Ile Asn Ser Leu Leu Lys Asn Asn | |
| 80 85 90 95 | |
| tat agt aat aaa ttg tac atg gat aag agg aaa aat att aat aat gta | 458 |
| Tyr Ser Asn Lys Leu Tyr Met Asp Lys Arg Lys Asn Ile Asn Asn Val | |
| 100 105 110 | |
| att agt act aat aaa ata tct ggg tcc att tca aat att tgt agt aga | 506 |
| Ile Ser Thr Asn Lys Ile Ser Gly Ser Ile Ser Asn Ile Cys Ser Arg | |
| 115 120 125 | |
| aat caa aaa gaa aat gaa caa aaa aga aat aaa caa aga tgt tta act | 554 |
| Asn Gln Lys Glu Asn Glu Gln Lys Arg Asn Lys Gln Arg Cys Leu Thr | |
| 130 135 140 | |
| caa tgt cac act tat aat atg tca cat gaa cag gac aaa cta gct aat | 602 |
| Gln Cys His Thr Tyr Asn Met Ser His Glu Gln Asp Lys Leu Ala Asn | |
| 145 150 155 | |
| gat aat aat agg aat aat aaa aag aat ttt aat tta tta ttt ata aat | 650 |
| Asp Asn Asn Arg Asn Asn Lys Lys Asn Phe Asn Leu Leu Phe Ile Asn | |
| 160 165 170 175 | |
| tat ttt aat ttg aaa cga atg aaa aat tct ctt cta aat aaa gac aat | 698 |
| Tyr Phe Asn Leu Lys Arg Met Lys Asn Ser Leu Leu Asn Lys Asp Asn | |
| 180 185 190 | |
| ttc ttt tac tgt aaa gaa aaa aaa ttg tca ttt ctg cat aag gcc tat | 746 |



Phe Phe Tyr Cys Lys Glu Lys Lys Leu Ser Phe Leu His Lys Ala Tyr
 195 200 205

aaa aaa aaa aat tgc act ttt caa aat tat agt tta aaa aga aaa tct 794
 Lys Lys Lys Asn Cys Thr Phe Gln Asn Tyr Ser Leu Lys Arg Lys Ser
 210 215 220

aat cgt gat tca cat aaa ttg ttt tct gga gaa ttt gac gat tat aca 842
 Asn Arg Asp Ser His Lys Leu Phe Ser Gly Glu Phe Asp Asp Tyr Thr
 225 230 235

aat aat aat gct tta tat gaa tcc gaa aaa aaa gaa tac att aca cta 890
 Asn Asn Asn Ala Leu Tyr Glu Ser Glu Lys Lys Glu Tyr Ile Thr Leu
 240 245 250 255

aat aat aat aat aaa aat aat aat aat aaa aat aat gat aat aaa aat 938
 Asn Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn Lys Asn
 260 265 270

aat gat aat aat gat tat aat aat aat aat agt tgt aat aat tta gga 986
 Asn Asp Asn Asn Asp Tyr Asn Asn Asn Asn Ser Cys Asn Asn Leu Gly
 275 280 285

gag aga tcc aat cat tat gat aat tat ggt gga gat aat aat aat cca 1034
 Glu Arg Ser Asn His Tyr Asp Asn Tyr Gly Gly Asp Asn Asn Asn Pro
 290 295 300

tgt aat aat aat aat gac aaa tat gat ata gga aaa tat ttc aaa cag 1082
 Cys Asn Asn Asn Asn Asp Lys Tyr Asp Ile Gly Lys Tyr Phe Lys Gln
 305 310 315

att aat acc ttt att aat att gat gaa tat aaa act ata tat ggt gat 1130
 Ile Asn Thr Phe Ile Asn Ile Asp Glu Tyr Lys Thr Ile Tyr Gly Asp
 320 325 330 335

gaa ata tat aaa gaa ata tat gaa cta tat gta gaa aga aat att cct 1178
 Glu Ile Tyr Lys Glu Ile Tyr Glu Leu Tyr Val Glu Arg Asn Ile Pro
 340 345 350

gaa tat tat gaa cga aaa tat ttt tca gaa gat att aaa aag agt gtc 1226
 Glu Tyr Tyr Glu Arg Lys Tyr Phe Ser Glu Asp Ile Lys Lys Ser Val
 355 360 365

10

| | |
|---|------|
| cta ttt gat ata gat aaa tat aat gat gtc gaa ttt gaa aaa gct ata | 1274 |
| Leu Phe Asp Ile Asp Lys Tyr Asn Asp Val Glu Phe Glu Lys Ala Ile | |
| 370 375 380 | |
| aaa gaa gaa ttt ata aat aat gga gtt tat att aat aat ata gat aat | 1322 |
| Lys Glu Glu Phe Ile Asn Asn Gly Val Tyr Ile Asn Asn Ile Asp Asn | |
| 385 390 395 | |
| aca tat tat aaa aaa gaa aat att tta ata atg aaa aag ata tta cat | 1370 |
| Thr Tyr Tyr Lys Lys Glu Asn Ile Leu Ile Met Lys Lys Ile Leu His | |
| 400 405 410 415 | |
| tat ttc cca tta tta aaa tta att aat aat cca tca gat tta aaa aag | 1418 |
| Tyr Phe Pro Leu Leu Lys Leu Ile Asn Asn Pro Ser Asp Leu Lys Lys | |
| 420 425 430 | |
| tta aaa aaa caa tat tta cct tta tta gca cat gaa tta aaa ata ttt | 1466 |
| Leu Lys Lys Gln Tyr Leu Pro Leu Leu Ala His Glu Leu Lys Ile Phe | |
| 435 440 445 | |
| tta ttt ttt att gta aat ata aca gga ggt cat ttt tcc tct gtt tta | 1514 |
| Leu Phe Phe Ile Val Asn Ile Thr Gly Gly His Phe Ser Ser Val Leu | |
| 450 455 460 | |
| agc tct tta gaa att caa tta tta tta ttg tat att ttt aat caa cca | 1562 |
| Ser Ser Leu Glu Ile Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Ile Phe Asn Gln Pro | |
| 465 470 475 | |
| tat gat aat gtt ata tat gat ata gga cat caa gca tat gta cat aag | 1610 |
| Tyr Asp Asn Val Ile Tyr Asp Ile Gly His Gln Ala Tyr Val His Lys | |
| 480 485 490 495 | |
| ata ttg acc gga aga aaa cta tta ttt cta tca tta aga aat aaa aaa | 1658 |
| Ile Leu Thr Gly Arg Lys Leu Leu Phe Leu Ser Leu Arg Asn Lys Lys | |
| 500 505 510 | |
| ggg att agt gga ttc cta aat att ttt gaa agt att tat gat aaa ttt | 1706 |
| Gly Ile Ser Gly Phe Leu Asn Ile Phe Glu Ser Ile Tyr Asp Lys Phe | |
| 515 520 525 | |
| ggg gct ggt cac agt tcc act tca tta agt gct ata caa gga tat tat | 1754 |

Gly Ala Gly His Ser Ser Thr Ser Leu Ser Ala Ile Gln Gly Tyr Tyr
 530 535 540

gaa gcc gag tgg caa gtg aag aat aaa gaa aaa tat gga aat gga gat 1802
 Glu Ala Glu Trp Gln Val Lys Asn Lys Glu Lys Tyr Gly Asn Gly Asp
 545 550 555

ata gaa ata agt gat aac gca aat gtc acg aat aat gaa agg ata ttt 1850
 Ile Glu Ile Ser Asp Asn Ala Asn Val Thr Asn Asn Glu Arg Ile Phe
 560 565 570 575

caa aaa gga ata cac aat gat aat aat att aac aat aat att aat aat 1898
 Gln Lys Gly Ile His Asn Asp Asn Asn Ile Asn Asn Asn Ile Asn Asn
 580 585 590

aat aat tat atc aat cct tca gat gtg gta gga aga gaa aat acg aat 1946
 Asn Asn Tyr Ile Asn Pro Ser Asp Val Val Gly Arg Glu Asn Thr Asn
 595 600 605

gta cca aat gta cga aat gat aac cat aac gtg gat aaa gta cac att 1994
 Val Pro Asn Val Arg Asn Asp Asn His Asn Val Asp Lys Val His Ile
 610 615 620

gct att ata gga gat ggt ggt tta aca ggt gga atg gca tta gaa gcg 2042
 Ala Ile Ile Gly Asp Gly Gly Leu Thr Gly Gly Met Ala Leu Glu Ala
 625 630 635

tta aat tat att tca ttc ttg aat tct aaa att tta att att tat aat 2090
 Leu Asn Tyr Ile Ser Phe Leu Asn Ser Lys Ile Leu Ile Ile Tyr Asn
 640 645 650 655

gat aac gga caa gtt tct tta cca aca aat gcc gta agt ata tca ggt 2138
 Asp Asn Gly Gln Val Ser Leu Pro Thr Asn Ala Val Ser Ile Ser Gly
 660 665 670

aat aga cct ata ggt tct ata tca gat cat tta cat tat ttt gtt tct 2186
 Asn Arg Pro Ile Gly Ser Ile Ser Asp His Leu His Tyr Phe Val Ser
 675 680 685

aat ata gaa gca aat gct ggt gat aat aaa tta tcg aaa aat gca aaa 2234
 Asn Ile Glu Ala Asn Ala Gly Asp Asn Lys Leu Ser Lys Asn Ala Lys
 690 695 700



12

gag aat aac att ttt gaa aat ttg aat tat gat tat att ggt gtt gtg 2282
 Glu Asn Asn Ile Phe Glu Asn Leu Asn Tyr Asp Tyr Ile Gly Val Val
 705 710 715

aat ggt aat aat aca gaa gag ctc ttt aaa gta tta aat aat ata aaa 2330
 Asn Gly Asn Asn Thr Glu Glu Leu Phe Lys Val Leu Asn Asn Ile Lys
 720 725 730 735

gaa aat aaa tta aaa aga gct act gtt ctt cat gta cgt aca aaa aaa 2378
 Glu Asn Lys Leu Lys Arg Ala Thr Val Leu His Val Arg Thr Lys Lys
 740 745 750

tcg aat gat ttt ata aat tca aag agt cca ata agt ata ttg cac tct 2426
 Ser Asn Asp Phe Ile Asn Ser Lys Ser Pro Ile Ser Ile Leu His Ser
 755 760 765

ata aag aaa aat gag att ttc cct ttc gat acc act ata tta aat gga 2474
 Ile Lys Lys Asn Glu Ile Phe Pro Phe Asp Thr Thr Ile Leu Asn Gly
 770 775 780

aat att cat aag gag aac aag ata gaa gaa gag aaa aat gtg tct tca 2522
 Asn Ile His Lys Glu Asn Lys Ile Glu Glu Glu Lys Asn Val Ser Ser
 785 790 795

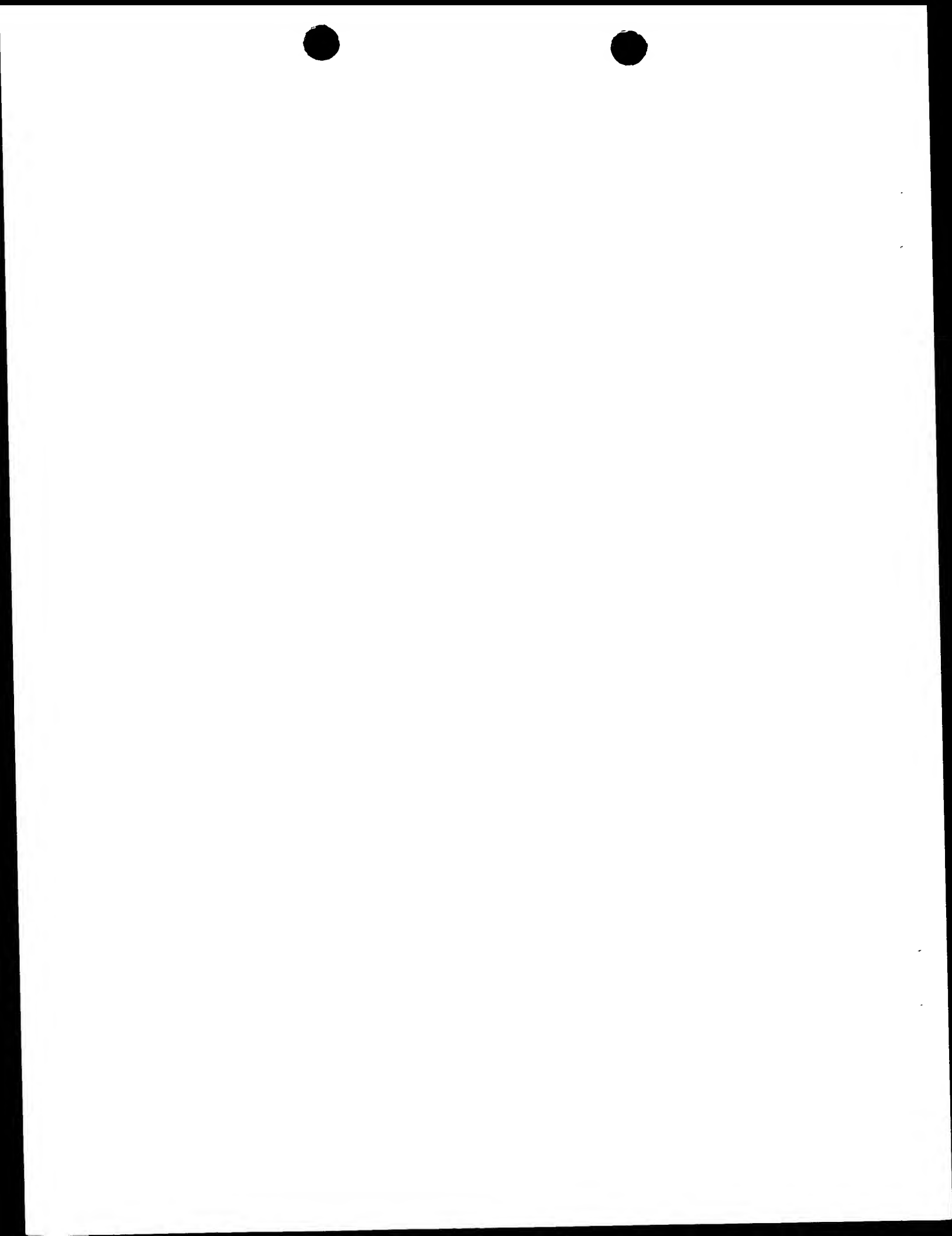
tct aca aag tat gat gta aat aat aag aat aat aaa aat aat gat aat 2570
 Ser Thr Lys Tyr Asp Val Asn Asn Lys Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn
 800 805 810 815

agt gaa att ata aaa tat gaa gat atg ttt tca aaa gag acg ttc aca 2618
 Ser Glu Ile Ile Lys Tyr Glu Asp Met Phe Ser Lys Glu Thr Phe Thr
 820 825 830

gat ata tat aca aat gaa atg tta aaa tat tta aag aaa gat aga aat 2666
 Asp Ile Tyr Thr Asn Glu Met Leu Lys Tyr Leu Lys Lys Asp Arg Asn
 835 840 845

ata ata ttc cta tct ccc gct atg tta gga gga tca gga ttg gtt aaa 2714
 Ile Ile Phe Leu Ser Pro Ala Met Leu Gly Gly Ser Gly Leu Val Lys
 850 855 860

att agt gag cgt tat cca aat aat gta tat gat gta ggt ata gca gaa 2762



Ile Ser Glu Arg Tyr Pro Asn Asn Val Tyr Asp Val Gly Ile Ala Glu
 865 870 875

caa cat tct gta act ttc gca gca gct atg gca atg aat aag aaa tta 2810
 Gln His Ser Val Thr Phe Ala Ala Ala Met Ala Met Asn Lys Lys Leu
 880 885 890 895

aaa ata caa tta tgt ata tat tcg acc ttt tta caa aga gca tat gat 2858
 Lys Ile Gln Leu Cys Ile Tyr Ser Thr Phe Leu Gln Arg Ala Tyr Asp
 900 905 910

caa att ata cat gat ctt aat tta caa aat ata cct tta aag gtt ata 2906
 Gln Ile Ile His Asp Leu Asn Leu Gln Asn Ile Pro Leu Lys Val Ile
 915 920 925

att gga aga agt gga tta gta gga gag gat ggg gca aca cat caa ggt 2954
 Ile Gly Arg Ser Gly Leu Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr His Gln Gly
 930 935 940

ata tat gat tta tct tat ctt ggg aca ctt aac aat gca tat ata ata 3002
 Ile Tyr Asp Leu Ser Tyr Leu Gly Thr Leu Asn Asn Ala Tyr Ile Ile
 945 950 955

tct cca agt aat caa gtt gat ttg aaa aga gct ctt agg ttt gct tat 3050
 Ser Pro Ser Asn Gln Val Asp Leu Lys Arg Ala Leu Arg Phe Ala Tyr
 960 965 970 975

tta gat aag gac cat tct gtg tat ata cgt ata ccc aga atg aac ata 3098
 Leu Asp Lys Asp His Ser Val Tyr Ile Arg Ile Pro Arg Met Asn Ile
 980 985 990

tta agt gat aag tac atg aaa gga tat ttg aac att cat atg aaa aat 3146
 Leu Ser Asp Lys Tyr Met Lys Gly Tyr Leu Asn Ile His Met Lys Asn
 995 1000 1005

gag agc aaa aat atc gat gta aac gtg gat ata aac gat gat gta gat 3194
 Glu Ser Lys Asn Ile Asp Val Asn Val Asp Ile Asn Asp Asp Val Asp
 1010 1015 1020

aaa tat agt gaa gaa tat atg gac gat gat aat ttt ata aaa tcg ttt 3242
 Lys Tyr Ser Glu Glu Tyr Met Asp Asp Asp Asn Phe Ile Lys Ser Phe
 1025 1030 1035



14

| | |
|--|------|
| att gga aaa tct aga att att aaa atg gat aat gaa aat aat aat aca | 3290 |
| Ile Gly Lys Ser Arg Ile Ile Lys Met Asp Asn Glu Asn Asn Asn Thr | |
| 1040 1045 1050 1055 | |
| | |
| aat gaa cat tat tca agc aga gga gat aca cag aca aaa aaa aaa aaa | 3338 |
| Asn Glu His Tyr Ser Ser Arg Gly Asp Thr Gln Thr Lys Lys Lys Lys | |
| 1060 1065 1070 | |
| | |
| gtt tgt atc ttt aac atg ggt agt atg ctt ttt aat gta att aat gct | 3386 |
| Val Cys Ile Phe Asn Met Gly Ser Met Leu Phe Asn Val Ile Asn Ala | |
| 1075 1080 1085 | |
| | |
| ata aaa gaa att gaa aaa gaa caa tat att tca cat aat tat tct ttt | 3434 |
| Ile Lys Glu Ile Glu Lys Glu Gln Tyr Ile Ser His Asn Tyr Ser Phe | |
| 1090 1095 1100 | |
| | |
| tca att gtt gat atg ata ttt tta aat cct tta gat aaa aat atg ata | 3482 |
| Ser Ile Val Asp Met Ile Phe Leu Asn Pro Leu Asp Lys Asn Met Ile | |
| 1105 1110 1115 | |
| | |
| gat cat gta ata aaa caa aat aaa cat caa tat tta att act tat gaa | 3530 |
| Asp His Val Ile Lys Gln Asn Lys His Gln Tyr Leu Ile Thr Tyr Glu | |
| 1120 1125 1130 1135 | |
| | |
| gat aat act ata ggt ggt ttt tct aca cat ttc aat aat tat tta ata | 3578 |
| Asp Asn Thr Ile Gly Gly Phe Ser Thr His Phe Asn Asn Tyr Leu Ile | |
| 1140 1145 1150 | |
| | |
| gaa aat aat tat att aca aaa cat aac tta tat gtt cat aat att tat | 3626 |
| Glu Asn Asn Tyr Ile Thr Lys His Asn Leu Tyr Val His Asn Ile Tyr | |
| 1155 1160 1165 | |
| | |
| tta tct aat gag cca att gaa cat gca tct ttt aag gat caa caa gaa | 3674 |
| Leu Ser Asn Glu Pro Ile Glu His Ala Ser Phe Lys Asp Gln Gln Glu | |
| 1170 1175 1180 | |
| | |
| gtc gtc aaa atg gat aaa tgt agt ctt gtc aat aga att aaa aat tat | 3722 |
| Val Val Lys Met Asp Lys Cys Ser Leu Val Asn Arg Ile Lys Asn Tyr | |
| 1185 1190 1195 | |
| | |
| ctt aaa aat aat cct aca tgatgtaaga taaatatata tttctaaaat | 3770 |

Leu Lys Asn Asn Pro Thr
1200 1205

tatttttttt ttatacttta atgtgtacaa taaaatatat atctaaatat attttatttg 3830

tacgcttttt tttttttttt ttttaattggt atttttgtat at 3872

<210> 4

<211> 1205

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> 4

Met Ile Phe Asn Tyr Val Phe Phe Lys Asn Phe Val Pro Val Val Leu
1 5 10 15

Tyr Ile Leu Leu Ile Ile Tyr Ile Asn Leu Asn Gly Met Asn Asn Lys
20 25 30

Asn Gln Ile Lys Thr Glu Lys Ile Tyr Ile Lys Lys Leu Asn Arg Leu
35 40 45

Ser Arg Lys Asn Ser Leu Cys Ser Ser Lys Asn Lys Ile Ala Cys Leu
50 55 60

Phe Asp Ile Gly Asn Asp Asp Asn Arg Asn Thr Thr Tyr Gly Tyr Asn
65 70 75 80

Val Asn Val Lys Asn Asp Asp Ile Asn Ser Leu Leu Lys Asn Asn Tyr
85 90 95

Ser Asn Lys Leu Tyr Met Asp Lys Arg Lys Asn Ile Asn Asn Val Ile
100 105 110

Ser Thr Asn Lys Ile Ser Gly Ser Ile Ser Asn Ile Cys Ser Arg Asn
115 120 125

Gln Lys Glu Asn Glu Gln Lys Arg Asn Lys Gln Arg Cys Leu Thr Gln
130 135 140

Cys His Thr Tyr Asn Met Ser His Glu Gln Asp Lys Leu Ala Asn Asp

16

145

150

155

160

Asn Asn Arg Asn Asn Lys Lys Asn Phe Asn Leu Leu Phe Ile Asn Tyr
165 170 175

Phe Asn Leu Lys Arg Met Lys Asn Ser Leu Leu Asn Lys Asp Asn Phe
180 185 190

Phe Tyr Cys Lys Glu Lys Lys Leu Ser Phe Leu His Lys Ala Tyr Lys
195 200 205

Lys Lys Asn Cys Thr Phe Gln Asn Tyr Ser Leu Lys Arg Lys Ser Asn
210 215 220

Arg Asp Ser His Lys Leu Phe Ser Gly Glu Phe Asp Asp Tyr Thr Asn
225 230 235 240

Asn Asn Ala Leu Tyr Glu Ser Glu Lys Lys Glu Tyr Ile Thr Leu Asn
245 250 255

Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn Lys Asn Asn
260 265 270

Asp Asn Asn Asp Tyr Asn Asn Asn Asn Ser Cys Asn Asn Leu Gly Glu
275 280 285

Arg Ser Asn His Tyr Asp Asn Tyr Gly Gly Asp Asn Asn Asn Pro Cys
290 295 300

Asn Asn Asn Asn Asp Lys Tyr Asp Ile Gly Lys Tyr Phe Lys Gln Ile
305 310 315 320

Asn Thr Phe Ile Asn Ile Asp Glu Tyr Lys Thr Ile Tyr Gly Asp Glu
325 330 335

Ile Tyr Lys Glu Ile Tyr Glu Leu Tyr Val Glu Arg Asn Ile Pro Glu
340 345 350

Tyr Tyr Glu Arg Lys Tyr Phe Ser Glu Asp Ile Lys Lys Ser Val Leu
355 360 365

Phe Asp Ile Asp Lys Tyr Asn Asp Val Glu Phe Glu Lys Ala Ile Lys

370

375

380

Glu Glu Phe Ile Asn Asn Gly Val Tyr Ile Asn Asn Ile Asp Asn Thr
385 390 395 400

Tyr Tyr Lys Lys Glu Asn Ile Leu Ile Met Lys Lys Ile Leu His Tyr
405 410 415

Phe Pro Leu Leu Lys Leu Ile Asn Asn Pro Ser Asp Leu Lys Lys Leu
420 425 430

Lys Lys Gln Tyr Leu Pro Leu Leu Ala His Glu Leu Lys Ile Phe Leu
435 440 445

Phe Phe Ile Val Asn Ile Thr Gly Gly His Phe Ser Ser Val Leu Ser
450 455 460

Ser Leu Glu Ile Gln Leu Leu Leu Leu Tyr Ile Phe Asn Gln Pro Tyr
465 470 475 480

Asp Asn Val Ile Tyr Asp Ile Gly His Gln Ala Tyr Val His Lys Ile
485 490 495

Leu Thr Gly Arg Lys Leu Leu Phe Leu Ser Leu Arg Asn Lys Lys Gly
500 505 510

Ile Ser Gly Phe Leu Asn Ile Phe Glu Ser Ile Tyr Asp Lys Phe Gly
515 520 525

Ala Gly His Ser Ser Thr Ser Leu Ser Ala Ile Gln Gly Tyr Tyr Glu
530 535 540

Ala Glu Trp Gln Val Lys Asn Lys Glu Lys Tyr Gly Asn Gly Asp Ile
545 550 555 560

Glu Ile Ser Asp Asn Ala Asn Val Thr Asn Asn Glu Arg Ile Phe Gln
565 570 575

Lys Gly Ile His Asn Asp Asn Asn Ile Asn Asn Asn Ile Asn Asn Asn
580 585 590

Asn Tyr Ile Asn Pro Ser Asp Val Val Gly Arg Glu Asn Thr Asn Val



595

600

605

Pro Asn Val Arg Asn Asp Asn His Asn Val Asp Lys Val His Ile Ala
610 615 620

Ile Ile Gly Asp Gly Gly Leu Thr Gly Gly Met Ala Leu Glu Ala Leu
625 630 635 640

Asn Tyr Ile Ser Phe Leu Asn Ser Lys Ile Leu Ile Ile Tyr Asn Asp
645 650 655

Asn Gly Gln Val Ser Leu Pro Thr Asn Ala Val Ser Ile Ser Gly Asn
660 665 670

Arg Pro Ile Gly Ser Ile Ser Asp His Leu His Tyr Phe Val Ser Asn
675 680 685

Ile Glu Ala Asn Ala Gly Asp Asn Lys Leu Ser Lys Asn Ala Lys Glu
690 695 700

Asn Asn Ile Phe Glu Asn Leu Asn Tyr Asp Tyr Ile Gly Val Val Asn
705 710 715 720

Gly Asn Asn Thr Glu Glu Leu Phe Lys Val Leu Asn Asn Ile Lys Glu
725 730 735

Asn Lys Leu Lys Arg Ala Thr Val Leu His Val Arg Thr Lys Lys Ser
740 745 750

Asn Asp Phe Ile Asn Ser Lys Ser Pro Ile Ser Ile Leu His Ser Ile
755 760 765

Lys Lys Asn Glu Ile Phe Pro Phe Asp Thr Thr Ile Leu Asn Gly Asn
770 775 780

Ile His Lys Glu Asn Lys Ile Glu Glu Glu Lys Asn Val Ser Ser Ser
785 790 795 800

Thr Lys Tyr Asp Val Asn Asn Lys Asn Asn Lys Asn Asn Asp Asn Ser
805 810 815

Glu Ile Ile Lys Tyr Glu Asp Met Phe Ser Lys Glu Thr Phe Thr Asp

820

825

830

Ile Tyr Thr Asn Glu Met Leu Lys Tyr Leu Lys Lys Asp Arg Asn Ile

835

840

845

Ile Phe Leu Ser Pro Ala Met Leu Gly Gly Ser Gly Leu Val Lys Ile

850

855

860

Ser Glu Arg Tyr Pro Asn Asn Val Tyr Asp Val Gly Ile Ala Glu Gln

865

870

875

880

His Ser Val Thr Phe Ala Ala Ala Met Ala Met Asn Lys Lys Leu Lys

885

890

895

Ile Gln Leu Cys Ile Tyr Ser Thr Phe Leu Gln Arg Ala Tyr Asp Gln

900

905

910

Ile Ile His Asp Leu Asn Leu Gln Asn Ile Pro Leu Lys Val Ile Ile

915

920

925

Gly Arg Ser Gly Leu Val Gly Glu Asp Gly Ala Thr His Gln Gly Ile

930

935

940

Tyr Asp Leu Ser Tyr Leu Gly Thr Leu Asn Asn Ala Tyr Ile Ile Ser

945

950

955

960

Pro Ser Asn Gln Val Asp Leu Lys Arg Ala Leu Arg Phe Ala Tyr Leu

965

970

975

Asp Lys Asp His Ser Val Tyr Ile Arg Ile Pro Arg Met Asn Ile Leu

980

985

990

Ser Asp Lys Tyr Met Lys Gly Tyr Leu Asn Ile His Met Lys Asn Glu

995

1000

1005

Ser Lys Asn Ile Asp Val Asn Val Asp Ile Asn Asp Asp Val Asp Lys

1010

1015

1020

Tyr Ser Glu Glu Tyr Met Asp Asp Asp Asn Phe Ile Lys Ser Phe Ile

1025

1030

1035

1040

Gly Lys Ser Arg Ile Ile Lys Met Asp Asn Glu Asn Asn Asn Thr Asn

1045

1050

1055

Glu His Tyr Ser Ser Arg Gly Asp Thr Gln Thr Lys Lys Lys Lys Val
1060 1065 1070

Cys Ile Phe Asn Met Gly Ser Met Leu Phe Asn Val Ile Asn Ala Ile
1075 1080 1085

Lys Glu Ile Glu Lys Glu Gln Tyr Ile Ser His Asn Tyr Ser Phe Ser
1090 1095 1100

Ile Val Asp Met Ile Phe Leu Asn Pro Leu Asp Lys Asn Met Ile Asp
105 1110 1115 1120

His Val Ile Lys Gln Asn Lys His Gln Tyr Leu Ile Thr Tyr Glu Asp
1125 1130 1135

Asn Thr Ile Gly Gly Phe Ser Thr His Phe Asn Asn Tyr Leu Ile Glu
1140 1145 1150

Asn Asn Tyr Ile Thr Lys His Asn Leu Tyr Val His Asn Ile Tyr Leu
1155 1160 1165

Ser Asn Glu Pro Ile Glu His Ala Ser Phe Lys Asp Gln Gln Glu Val
1170 1175 1180

Val Lys Met Asp Lys Cys Ser Leu Val Asn Arg Ile Lys Asn Tyr Leu
1185 1190 1195 1200

Lys Asn Asn Pro Thr
1205

<210> 5

<211> 3147

<212> DNA

<213> Plasmodium falciparum

<220>

<221> CDS

<222> (199)..(2670)

<400> 5

tttcattttt ctttaccac atatatatat atatatatat aatatatata tataatatta 60

tatatttgat atatgattta aaattgtaac ataaaaaaaa taattatatt aaatatgtgt 120

atacatctcc aacatataaa tattattttt tattattatt tttttttttt tttttcataa 180

tgcctgaata accacaaa atg agt tat ata aaa aga ctg att ctt ttt atg 231

Met Ser Tyr Ile Lys Arg Leu Ile Leu Phe Met

1

5

10

tta ctg ttt tat tct cat gta aaa att aaa aaa tta ttt att aaa att 279

Leu Leu Phe Tyr Ser His Val Lys Ile Lys Lys Leu Phe Ile Lys Ile

15

20

25

tct aat gta aac ata ttt ttt gca gaa gca aag aaa aat gga aaa aag 327

Ser Asn Val Asn Ile Phe Phe Ala Glu Ala Lys Lys Asn Gly Lys Lys

30

35

40

gaa ttc ttt ctt ttt tta cta aat ata aaa aaa aat agc caa cag aaa 375

Glu Phe Phe Leu Phe Leu Leu Asn Ile Lys Lys Asn Ser Gln Gln Lys

45

50

55

aaa act tat cat att acc aaa agg aat acc ata aat aaa agt gat ttt 423

Lys Thr Tyr His Ile Thr Lys Arg Asn Thr Ile Asn Lys Ser Asp Phe

60

65

70

75

tta tat tct tta cta aat gaa gaa ggg aat tct tca aaa aag gaa tat 471

Leu Tyr Ser Leu Leu Asn Glu Glu Gly Asn Ser Ser Lys Lys Glu Tyr

80

85

90

aaa aat tta aaa gat gaa gaa aaa tat aat atc ata caa aat ata aaa 519

Lys Asn Leu Lys Asp Glu Glu Lys Tyr Asn Ile Ile Gln Asn Ile Lys

95

100

105

aaa tat tgt gaa tgt act aaa aaa tat aaa agg ctc cca aca cga gaa 567

Lys Tyr Cys Glu Cys Thr Lys Lys Tyr Lys Arg Leu Pro Thr Arg Glu

110

115

120

gta gtt att gga aat gtt aaa att gga gga aat aat aaa ata gct att 615

Val Val Ile Gly Asn Val Lys Ile Gly Gly Asn Asn Lys Ile Ala Ile



125

130

135

caa act atg gct agc tgt gat aca aga aat gta gaa gaa tgt gta tat 663
 Gln Thr Met Ala Ser Cys Asp Thr Arg Asn Val Glu Glu Cys Val Tyr
 140 145 150 155

caa att aga aaa tgt aaa gat ttg ggt gct gac att gta agg ttg act 711
 Gln Ile Arg Lys Cys Lys Asp Leu Gly Ala Asp Ile Val Arg Leu Thr
 160 165 170

gtt caa gga gtt caa gaa gca caa gct agt tat cat att aaa gaa aaa 759
 Val Gln Gly Val Gln Glu Ala Gln Ala Ser Tyr His Ile Lys Glu Lys
 175 180 185

tta tta tct gaa aat gta aat atc cca tta gta gca gat att cat ttt 807
 Leu Leu Ser Glu Asn Val Asn Ile Pro Leu Val Ala Asp Ile His Phe
 190 195 200

aat cct aaa ata gct tta atg gca gct gat gtg ttt gaa aaa att cga 855
 Asn Pro Lys Ile Ala Leu Met Ala Ala Asp Val Phe Glu Lys Ile Arg
 205 210 215

gtg aat cca gga aat tat gtt gat gga aga aaa aaa tgg ata gat aaa 903
 Val Asn Pro Gly Asn Tyr Val Asp Gly Arg Lys Lys Trp Ile Asp Lys
 220 225 230 235

gtt tat aaa act aaa gaa gaa ttt gat gaa ggg aaa tta ttt ata aaa 951
 Val Tyr Lys Thr Lys Glu Glu Phe Asp Glu Gly Lys Leu Phe Ile Lys
 240 245 250

gaa aaa ttt gta cca tta att gaa aaa tgt aaa aga tta aat aga gca 999
 Glu Lys Phe Val Pro Leu Ile Glu Lys Cys Lys Arg Leu Asn Arg Ala
 255 260 265

ata aga att gga aca aat cat gga tcc ctt tca tct cga gta tta tca 1047
 Ile Arg Ile Gly Thr Asn His Gly Ser Leu Ser Ser Arg Val Leu Ser
 270 275 280

tat tat gga gat aca cca tta ggt atg gta gaa tgg gct ttt gag ttt 1095
 Tyr Tyr Gly Asp Thr Pro Leu Gly Met Val Glu Ser Ala Phe Glu Phe
 285 290 295



23

tct gat tta tgt att gaa aac aat ttt tac aat ctt gtt ttt tct atg 1143
 Ser Asp Leu Cys Ile Glu Asn Asn Phe Tyr Asn Leu Val Phe Ser Met
 300 305 310 315

aaa gct tct aat gct tat gtt atg ata caa tct tat aga tta tta gta 1191
 Lys Ala Ser Asn Ala Tyr Val Met Ile Gln Ser Tyr Arg Leu Leu Val
 320 325 330

tct aaa caa tat gaa aga aat atg atg ttc cct ata cat tta gga gtt 1239
 Ser Lys Gln Tyr Glu Arg Asn Met Met Phe Pro Ile His Leu Gly Val
 335 340 345

aca gaa gca gga ttt ggt gat aat gga aga ata aaa tct tat tta ggt 1287
 Thr Glu Ala Gly Phe Gly Asp Asn Gly Arg Ile Lys Ser Tyr Leu Gly
 350 355 360

ata gga tct tta tta tat gat ggt ata gga gat acc att cgt ata tcc 1335
 Ile Gly Ser Leu Leu Tyr Asp Gly Ile Gly Asp Thr Ile Arg Ile Ser
 365 370 375

tta aca gaa gat cct tgg gaa gag tta act cct tgt aaa aaa tta gtt 1383
 Leu Thr Glu Asp Pro Trp Glu Glu Leu Thr Pro Cys Lys Lys Leu Val
 380 385 390 395

gaa aat tta aag aaa aga ata ttt tat aat gaa aat ttt aaa gaa gat 1431
 Glu Asn Leu Lys Lys Arg Ile Phe Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Glu Asp
 400 405 410

aat gaa tta aaa aat aat gaa atg gat acc aaa aat cta tta aat ttt 1479
 Asn Glu Leu Lys Asn Asn Glu Met Asp Thr Lys Asn Leu Leu Asn Phe
 415 420 425

gaa gaa aat tat cga aat ttt aat aat ata aaa aaa aga aat gta gaa 1527
 Glu Glu Asn Tyr Arg Asn Phe Asn Asn Ile Lys Lys Arg Asn Val Glu
 430 435 440

aaa aat aat aat gta tta cat gaa gag tgc act ata ggt aat gta gta 1575
 Lys Asn Asn Asn Val Leu His Glu Glu Cys Thr Ile Gly Asn Val Val
 445 450 455

acc ata aaa gag tta gaa gat tct ctg caa att ttt aaa gat tta aat 1623
 Thr Ile Lys Glu Leu Glu Asp Ser Leu Gln Ile Phe Lys Asp Leu Asn



460

465

470

475

tta gaa gta gat tca aat gga aat ttg aaa aag gga gcc aaa aca act 1671
 Leu Glu Val Asp Ser Asn Gly Asn Leu Lys Lys Gly Ala Lys Thr Thr
 480 485 490

gat atg gtt att ata aat gat ttt cat aat ata aca aat tta gga aaa 1719
 Asp Met Val Ile Ile Asn Asp Phe His Asn Ile Thr Asn Leu Gly Lys
 495 500 505

aaa act gtg gat aaa tta atg caa gtg gga att aat ata gta gtt caa 1767
 Lys Thr Val Asp Lys Leu Met Gln Val Gly Ile Asn Ile Val Val Gln
 510 515 520

tat gaa cca cat aat ata gaa ttt ata gaa aaa atg gaa cca aat aat 1815
 Tyr Glu Pro His Asn Ile Glu Phe Ile Glu Lys Met Glu Pro Asn Asn
 525 530 535

gat aat aat aat aat aat aat aat aat aat ata tta ttt tat gtg gat 1863
 Asp Asn Asn Asn Asn Asn Asn Asn Asn Asn Ile Leu Phe Tyr Val Asp
 540 545 550 555

ata aaa aat att atg aac agt tca gaa aaa aat att aaa tta agt aat 1911
 Ile Lys Asn Ile Met Asn Ser Ser Glu Lys Asn Ile Lys Leu Ser Asn
 560 565 570

tct aaa gga tat gga tta att tta aac gga aaa gaa gat ata caa acc 1959
 Ser Lys Gly Tyr Gly Leu Ile Leu Asn Gly Lys Glu Asp Ile Gln Thr
 575 580 585

ata aaa aaa ata aaa gaa tta aat cgt cgt cct tta ttc att cta tta 2007
 Ile Lys Lys Ile Lys Glu Leu Asn Arg Arg Pro Leu Phe Ile Leu Leu
 590 595 600

aaa tca gat aac ata tat gaa cat gta tta ata acc aga aga att aat 2055
 Lys Ser Asp Asn Ile Tyr Glu His Val Leu Ile Thr Arg Arg Ile Asn
 605 610 615

gaa ctt tta caa tcc tta aat ata aat ata cct tat ata cat tat gtt 2103
 Glu Leu Leu Gln Ser Leu Asn Ile Asn Ile Pro Tyr Ile His Tyr Val
 620 625 630 635

25

| | |
|---|------|
| gat att aat tca aac aat tat gat gat ata tta gtt aat tca aca tta | 2151 |
| Asp Ile Asn Ser Asn Asn Tyr Asp Asp Ile Leu Val Asn Ser Thr Leu | |
| 640 645 650 | |
| tat gca gga agt tgt ttg atg gat tta atg ggg gat ggt ctt att gtt | 2199 |
| Tyr Ala Gly Ser Cys Leu Met Asp Leu Met Gly Asp Gly Leu Ile Val | |
| 655 660 665 | |
| aac gta act aat gat gtt ctt aca aat aaa aaa aag ata gaa aca aaa | 2247 |
| Asn Val Thr Asn Asp Val Leu Thr Asn Lys Lys Lys Ile Glu Thr Lys | |
| 670 675 680 | |
| tat gat gaa aaa gaa gaa gta gag gaa gag gga aac aat aaa gat att | 2295 |
| Tyr Asp Glu Lys Glu Glu Val Glu Glu Glu Gly Asn Asn Lys Asp Ile | |
| 685 690 695 | |
| cat aga ctt ttg agc aga gtt gca tta aat tca ttt tta aca tta aat | 2343 |
| His Arg Leu Leu Ser Arg Val Ala Leu Asn Ser Phe Leu Thr Leu Asn | |
| 700 705 710 715 | |
| att tta caa gat aca aga ata cgt tta ttt aaa aca gat tat ata gcc | 2391 |
| Ile Leu Gln Asp Thr Arg Ile Arg Leu Phe Lys Thr Asp Tyr Ile Ala | |
| 720 725 730 | |
| tgc cca tct tgt gga aga act tta ttt aat ata caa gaa act act aaa | 2439 |
| Cys Pro Ser Cys Gly Arg Thr Leu Phe Asn Ile Gln Glu Thr Thr Lys | |
| 735 740 745 | |
| aaa att atg aaa tta aca ggg cac tta aaa ggc gtt aaa att gca gtc | 2487 |
| Lys Ile Met Lys Leu Thr Gly His Leu Lys Gly Val Lys Ile Ala Val | |
| 750 755 760 | |
| atg gga tgt att gtt aat ggt ata gga gaa atg gca gat gca cat ttt | 2535 |
| Met Gly Cys Ile Val Asn Gly Ile Gly Glu Met Ala Asp Ala His Phe | |
| 765 770 775 | |
| ggg tat gtt ggt agt gca cct aaa aaa att gat tta tat tat ggt aaa | 2583 |
| Gly Tyr Val Gly Ser Ala Pro Lys Lys Ile Asp Leu Tyr Tyr Gly Lys | |
| 780 785 790 795 | |
| gag tta gta gaa aga aat ata cct gag gaa gaa gct tgt gat aaa ttg | 2631 |
| Glu Leu Val Glu Arg Asn Ile Pro Glu Glu Glu Ala Cys Asp Lys Leu | |



800

805 26

810

ata gaa tta att aaa aaa cat aac aaa tgg aaa gat cca taaattgaat 2680

Ile Glu Leu Ile Lys Lys His Asn Lys Trp Lys Asp Pro

815

820

atggacaagt atttatttat ttatttatct tatatataat atattataaa tttttcgatg 2740

tatttttcct tttaaaattt tatttttttt ttattttttt ttttgaagta atatttataa 2800

tgcatacata atattaaaat gtgtattata taataatatc attttattgt tattttaaaa 2860

gactaatacc aagaacaatt ttttaataat cattcttata acttggttaa tatatatata 2920

tatatatata tatttattta tttatattta tatttattta tttttggtat atgaaaagta 2980

aaaatataat aattttaaag tatttacaaa ataaataata ttatatatct gtttttatat 3040

atatgttaat ggaaaaggag aaaataaata aataaaacaa acaaaataac atatatatat 3100

atatatatat actgaatgag aaagaaaaaa aaaagaaaag gatacga 3147

<210> 6

<211> 824

<212> PRT

<213> Plasmodium falciparum

<400> 6

Met Ser Tyr Ile Lys Arg Leu Ile Leu Phe Met Leu Leu Phe Tyr Ser

1

5

10

15

His Val Lys Ile Lys Lys Leu Phe Ile Lys Ile Ser Asn Val Asn Ile

20

25

30

Phe Phe Ala Glu Ala Lys Lys Asn Gly Lys Lys Glu Phe Phe Leu Phe

35

40

45

Leu Leu Asn Ile Lys Lys Asn Ser Gln Gln Lys Lys Thr Tyr His Ile

50

55

60

Thr Lys Arg Asn Thr Ile Asn Lys Ser Asp Phe Leu Tyr Ser Leu Leu



| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 65 | | 70 | | 27 | | 80 | | | | | | | | | |
| | | | | 75 | | | | | | | | | | | |
| Asn | Glu | Glu | Gly | Asn | Ser | Ser | Lys | Lys | Glu | Tyr | Lys | Asn | Leu | Lys | Asp |
| | | | | 85 | | | | | 90 | | | | | 95 | |
| Glu | Glu | Lys | Tyr | Asn | Ile | Ile | Gln | Asn | Ile | Lys | Lys | Tyr | Cys | Glu | Cys |
| | | | | 100 | | | | 105 | | | | | 110 | | |
| Thr | Lys | Lys | Tyr | Lys | Arg | Leu | Pro | Thr | Arg | Glu | Val | Val | Ile | Gly | Asn |
| | | | | 115 | | | | 120 | | | | | 125 | | |
| Val | Lys | Ile | Gly | Gly | Asn | Asn | Lys | Ile | Ala | Ile | Gln | Thr | Met | Ala | Ser |
| | | | | 130 | | | 135 | | | | 140 | | | | |
| Cys | Asp | Thr | Arg | Asn | Val | Glu | Glu | Cys | Val | Tyr | Gln | Ile | Arg | Lys | Cys |
| 145 | | | | | 150 | | | | | 155 | | | | | 160 |
| Lys | Asp | Leu | Gly | Ala | Asp | Ile | Val | Arg | Leu | Thr | Val | Gln | Gly | Val | Gln |
| | | | | 165 | | | | | 170 | | | | | 175 | |
| Glu | Ala | Gln | Ala | Ser | Tyr | His | Ile | Lys | Glu | Lys | Leu | Leu | Ser | Glu | Asn |
| | | | | 180 | | | | | 185 | | | | 190 | | |
| Val | Asn | Ile | Pro | Leu | Val | Ala | Asp | Ile | His | Phe | Asn | Pro | Lys | Ile | Ala |
| | | | | 195 | | | | 200 | | | | | 205 | | |
| Leu | Met | Ala | Ala | Asp | Val | Phe | Glu | Lys | Ile | Arg | Val | Asn | Pro | Gly | Asn |
| | | | | 210 | | | | 215 | | | | 220 | | | |
| Tyr | Val | Asp | Gly | Arg | Lys | Lys | Trp | Ile | Asp | Lys | Val | Tyr | Lys | Thr | Lys |
| 225 | | | | | 230 | | | | | 235 | | | | | 240 |
| Glu | Glu | Phe | Asp | Glu | Gly | Lys | Leu | Phe | Ile | Lys | Glu | Lys | Phe | Val | Pro |
| | | | | 245 | | | | | 250 | | | | | 255 | |
| Leu | Ile | Glu | Lys | Cys | Lys | Arg | Leu | Asn | Arg | Ala | Ile | Arg | Ile | Gly | Thr |
| | | | | 260 | | | | | 265 | | | | | 270 | |
| Asn | His | Gly | Ser | Leu | Ser | Ser | Arg | Val | Leu | Ser | Tyr | Tyr | Gly | Asp | Thr |
| | | | | 275 | | | | 280 | | | | | 285 | | |
| Pro | Leu | Gly | Met | Val | Glu | Ser | Ala | Phe | Glu | Phe | Ser | Asp | Leu | Cys | Ile |



290

295

300

Glu Asn Asn Phe Tyr Asn Leu Val Phe Ser Met Lys Ala Ser Asn Ala
305 310 315 320

Tyr Val Met Ile Gln Ser Tyr Arg Leu Leu Val Ser Lys Gln Tyr Glu
325 330 335

Arg Asn Met Met Phe Pro Ile His Leu Gly Val Thr Glu Ala Gly Phe
340 345 350

Gly Asp Asn Gly Arg Ile Lys Ser Tyr Leu Gly Ile Gly Ser Leu Leu
355 360 365

Tyr Asp Gly Ile Gly Asp Thr Ile Arg Ile Ser Leu Thr Glu Asp Pro
370 375 380

Trp Glu Glu Leu Thr Pro Cys Lys Lys Leu Val Glu Asn Leu Lys Lys
385 390 395 400

Arg Ile Phe Tyr Asn Glu Asn Phe Lys Glu Asp Asn Glu Leu Lys Asn
405 410 415

Asn Glu Met Asp Thr Lys Asn Leu Leu Asn Phe Glu Glu Asn Tyr Arg
420 425 430

Asn Phe Asn Asn Ile Lys Lys Arg Asn Val Glu Lys Asn Asn Asn Val
435 440 445

Leu His Glu Glu Cys Thr Ile Gly Asn Val Val Thr Ile Lys Glu Leu
450 455 460

Glu Asp Ser Leu Gln Ile Phe Lys Asp Leu Asn Leu Glu Val Asp Ser
465 470 475 480

Asn Gly Asn Leu Lys Lys Gly Ala Lys Thr Thr Asp Met Val Ile Ile
485 490 495

Asn Asp Phe His Asn Ile Thr Asn Leu Gly Lys Lys Thr Val Asp Lys
500 505 510

Leu Met Gln Val Gly Ile Asn Ile Val Val Gln Tyr Glu Pro His Asn

| | | |
|---|-----|---------|
| 515 | 520 | 525 |
| Ile Glu Phe Ile Glu Lys Met Glu Pro Asn Asn Asp Asn Asn Asn Asn | | |
| 530 | 535 | 540 |
| Asn Asn Asn Asn Asn Ile Leu Phe Tyr Val Asp Ile Lys Asn Ile Met | | |
| 545 | 550 | 555 560 |
| Asn Ser Ser Glu Lys Asn Ile Lys Leu Ser Asn Ser Lys Gly Tyr Gly | | |
| 565 | 570 | 575 |
| Leu Ile Leu Asn Gly Lys Glu Asp Ile Gln Thr Ile Lys Lys Ile Lys | | |
| 580 | 585 | 590 |
| Glu Leu Asn Arg Arg Pro Leu Phe Ile Leu Leu Lys Ser Asp Asn Ile | | |
| 595 | 600 | 605 |
| Tyr Glu His Val Leu Ile Thr Arg Arg Ile Asn Glu Leu Leu Gln Ser | | |
| 610 | 615 | 620 |
| Leu Asn Ile Asn Ile Pro Tyr Ile His Tyr Val Asp Ile Asn Ser Asn | | |
| 625 | 630 | 635 640 |
| Asn Tyr Asp Asp Ile Leu Val Asn Ser Thr Leu Tyr Ala Gly Ser Cys | | |
| 645 | 650 | 655 |
| Leu Met Asp Leu Met Gly Asp Gly Leu Ile Val Asn Val Thr Asn Asp | | |
| 660 | 665 | 670 |
| Val Leu Thr Asn Lys Lys Lys Ile Glu Thr Lys Tyr Asp Glu Lys Glu | | |
| 675 | 680 | 685 |
| Glu Val Glu Glu Glu Gly Asn Asn Lys Asp Ile His Arg Leu Leu Ser | | |
| 690 | 695 | 700 |
| Arg Val Ala Leu Asn Ser Phe Leu Thr Leu Asn Ile Leu Gln Asp Thr | | |
| 705 | 710 | 715 720 |
| Arg Ile Arg Leu Phe Lys Thr Asp Tyr Ile Ala Cys Pro Ser Cys Gly | | |
| 725 | 730 | 735 |
| Arg Thr Leu Phe Asn Ile Gln Glu Thr Thr Lys Lys Ile Met Lys Leu | | |



4

5

6

7

8

9